

KEYTRUDA® bei bestimmten Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)



5 NEUE
INDIKATIONEN

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- metastasierendes Kolorektalkarzinom in der Erstlinie
- neu: nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie
- neu: fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt
- neu: nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie

Folgende Angaben benötigt der Onkologe von Ihnen

Zur Identifikation geeigneter Patienten sind folgende Angaben im Befundbericht nötig:

Konkrete Angabe des MSI/MMR-Tumorstatus: z. B. Verlust von Mismatch-Reparaturgenen (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) und der daraus folgenden dMMR

Der pathologische Befund ist die Grundlage für eine personalisierte Therapie mit KEYTRUDA®.

Bei Fragen und Unklarheiten sollten Onkologen und Pathologen in engen Austausch stehen und jeweils Rücksprache halten.



KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

Häufigkeit von MSI-H/dMMR bei verschiedenen Tumoren¹

Es wird eine Auswahl an Tumoren mit MSI-H/dMMR gezeigt.

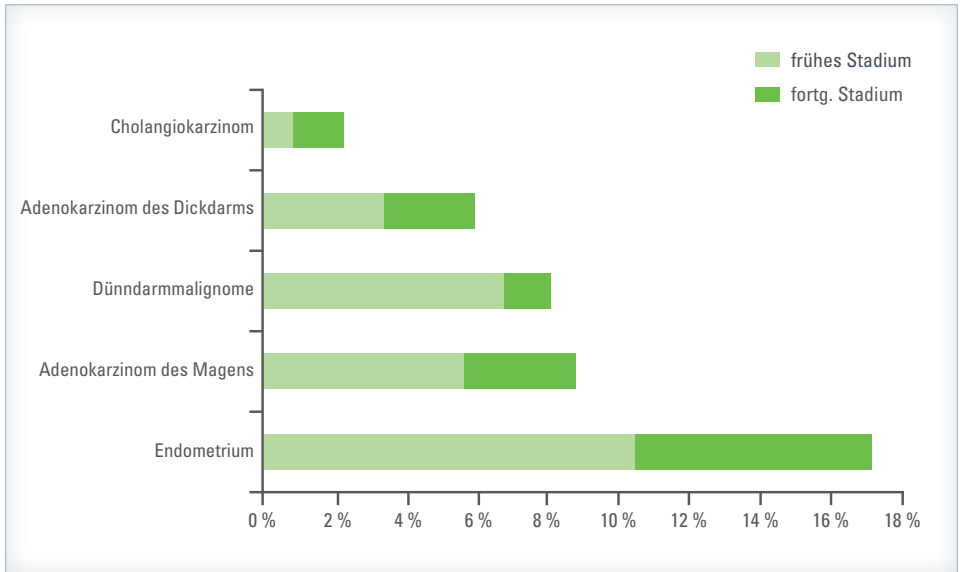


Abb. modifiziert von MSD nach 1

- Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei 12.019 Tumoren untersucht.¹
- Der Anteil an dMMR-Tumoren ist als prozentualer Anteil bei jedem Tumortyp angegeben.¹
- dMMR wurde mittels NGS bei 24 von 32 getesteten Tumor-Subtypen festgestellt, häufiger in frühem Stadium (definiert als Stadium <IV).¹
- Die Prävalenzen im klinischen Alltag können je nach Testpopulation variieren.



Mit den folgenden Tests können Tumoren identifiziert werden, die eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen:^{*,2,3}

IHC	Zum Nachweis von mindestens einem defektem Mismatch-Reparatur-Protein (MMR-Protein) von vier MMR-Proteinen
PCR	Zum Nachweis von Mikrosatelliten-Instabilität durch Vergleich der Mikrosatelliten-Längen in der DNA des Tumorgewebes gegenüber gesundem Gewebe
NGS	

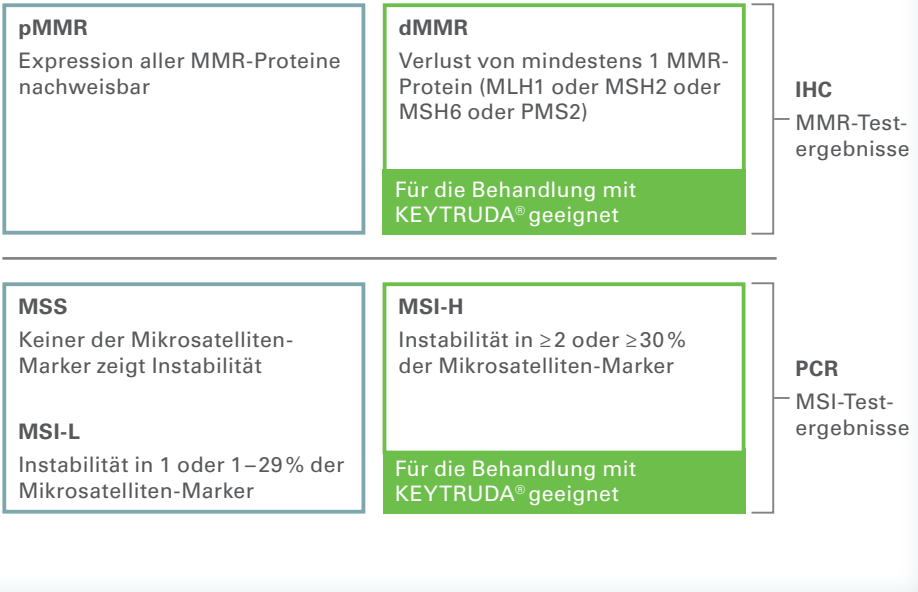
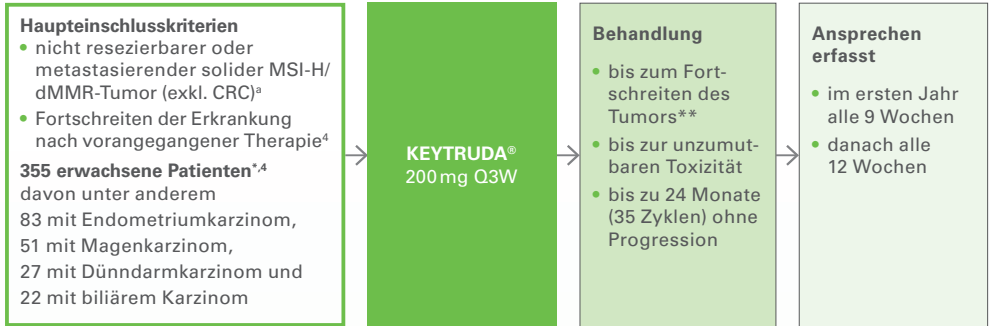


Abb. erstellt von MSD nach Angaben aus 2 und 3

* KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: metastasierendes Kolorektalkarzinom in der Erstlinie; nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie; fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt; nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Studiendesign

Multizentrische, nicht-randomisierte, offene Phase-II-Studie⁴



- Primärer Wirksamkeitseckpunkt:** objektive Ansprechrte (ORR)^b
- Sekundäre Wirksamkeitseckpunkte:** progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Dauer des Ansprechens (DOR)^b und Sicherheit und Verträglichkeit⁴

Wirksamkeitsergebnisse

Wirksamkeitsergebnisse der KEYNOTE-158 wurden bei allen Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis KEYTRUDA® erhalten und ein Follow-up von mindestens 6 Monaten hatten.⁵

Im Folgenden werden Wirksamkeitsergebnisse für die MSI-H/dMMR-Tumoren gezeigt, für die eine Zulassung von Pembrolizumab vorliegt.

Wirksamkeitsdaten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit in Monaten zum Datenschnitt am 15. Oktober 2021 (ASaT-Population):⁵

Endometriumkarzinom: 21,9 (Spanne: 1,5 bis 64,0); Magenkarzinom: 13,9 (Spanne: 1,1 bis 66,9); Dünndarmkarzinom: 29,1 (Spanne: 4,2 bis 67,7); biliäres Karzinom: 19,4 (Spanne: 1,1 bis 60,8)

Endpunkt	Endometriumkarzinom (n=83)	Magenkarzinom (n=51)	Dünndarmkarzinom (n=27)	Biliäres Karzinom (n=22)
Objektive Ansprechrte^a				
ORR (95 %-KI)	51 % (39,4; 61,8)	37 % (24,1; 51,9)	56 % (35,3; 74,5)	41 % (20,7; 63,6)
CR	16 %	14 %	15 %	14 %
PR	35 %	24 %	41 %	27 %
Ansprechdauer (DOR)^a				
Median in Monaten (Spanne)	n. e. (2,9; 60,4+)	n. e. (6,2; 63,0+)	n. e. (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% der Patienten mit DOR ≥ 12 Monate ^d	85 %	90 %	93 %	89 %
% der Patienten mit DOR ≥ 36 Monate ^d	60 %	81 %	73 %	42 %

Tabelle modifiziert von MSD nach 5 und KEYTRUDA® Fachinformation

* Die Studie umfasste auch Patienten mit soliden Tumoren (kein CRC), für deren Entitäten keine KEYTRUDA® Zulassung für MSI-H/dMMR-Tumoren vorliegt und die hier nicht aufgeführt sind und deren Wirksamkeitsergebnisse im Folgenden nicht gezeigt werden. | ** Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens weiterbehandelt werden. | a Der MSI- bzw. MMR-Tumorstatus wurde prospektiv mittels PCR bzw. IHC bestimmt | b Bewertet mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien | c Basierend auf Patienten mit bestem objektiven Ansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen | d Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung | + Bedeutet, dass zum Zeitpunkt der letzten Bewertung der Erkrankung keine fortschreitende Erkrankung vorliegt

Ausgewählte Sicherheitsdaten⁶

Nebenwirkungen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,5 Monaten (Spanne: 0,2–55,6 Monate), n=351^{a,b}

Nebenwirkungen, die bei ≥5 % der Patienten auftraten	Alle Grade; n (%)	Grad 3 ^c ; n (%)
Pruritus	51 (14,5)	0
Fatigue	43 (12,3)	2 (0,6)
Diarrhö	41 (11,7)	2 (0,6)
Arthralgie	33 (9,4)	0
Asthenie	32 (9,1)	1 (0,3)
Hypothyreose	31 (8,8)	0
Hautausschlag	25 (7,1)	2 (0,6)
Übelkeit	22 (6,3)	0

Tabelle modifiziert von MSD nach 6

- Bei 64,7% der Patienten (n=227) traten Nebenwirkungen auf. Bei 12,0% (n=42) der Patienten traten Nebenwirkungen von Grad ≥3 auf.
- Bei 0,9% (3/351) der Patienten führten Nebenwirkungen zum Tod: Guillain-Barré-Syndrom, Myokarditis und Pneumonie bei jeweils einem Patienten.
- Bei 6,6% (23/351) der Patienten führten Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,5 Monaten (Spanne: 0,2 –55,6 Monate), n=351^{a,b,6}

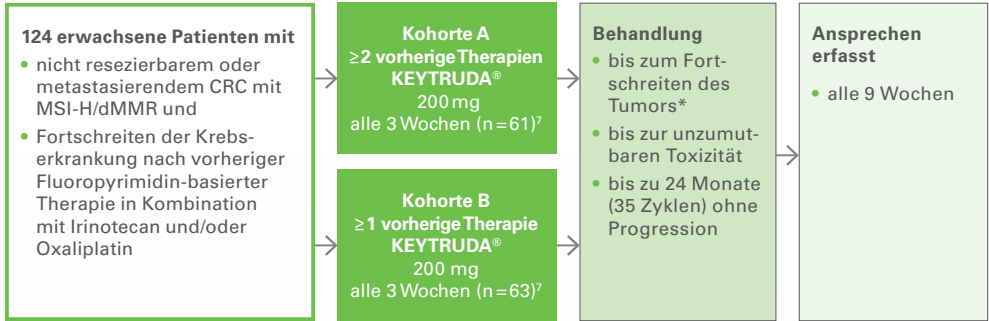
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Alle Grade; n (%)	Grad 3–5 ^d ; n (%)
Alle	69 (19,7)	17 (4,8)
Hypothyreose	34 (9,7)	0
Hyperthyreose	15 (4,3)	1 (0,3)
Pneumonitis	9 (2,6)	3 (0,9)
Kolitis	8 (2,3)	1 (0,3)
Schwere Hautreaktionen	5 (1,4)	5 (1,4)
Hepatitis	3 (0,9)	1 (0,3)
Myositis	3 (0,9)	0
Guillain-Barré-Syndrom	2 (0,6)	2 (0,6)
Nephritis	2 (0,6)	0
Pankreatitis	2 (0,6)	2 (0,6)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (0,6)	1 (0,3)
Myokarditis	1 (0,3)	1 (0,3)
Uveitis	1 (0,3)	0
Infusionsreaktionen	4 (1,1)	0

Tabelle modifiziert von MSD nach 6

a Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhalten haben. | **b** Die Studienpopulation der Sicherheitsanalyse umfasst auch Patienten mit soliden Tumoren (ohne CRC), für deren Entitäten keine Zulassung von Pembrolizumab für MSI-H/dMMR-Tumoren vorliegt. | **c** Es gab für diese hier aufgeführten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse keine Nebenwirkungen von Grad 4 oder 5. | **d** Es traten 2 immunvermittelte unerwünschte Ereignisse von Grad 5 auf: Guillain-Barré-Syndrom und Myokarditis.

Studiendesign

Multizentrische, nicht-randomisierte, offene Phase-II-Studie mit mehreren Kohorten



- **Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** objektive Ansprechrates (ORR)^a
- **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Dauer des Ansprechens (DOR), Krankheitskontrollrate (DCR), Sicherheit und Verträglichkeit⁷

Wirksamkeitsergebnisse⁵

Ansprechraten und Ansprechdauer (sekundärer Endpunkt) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,4 Monaten für Kohorte A und 52,7 Monate für Kohorte B, ASaT-Population**

Endpunkt	Kohorte A (3L+), n=61	Kohorte B (2L+), n=63
Objektive Ansprechrates (ORR)^b (95 %-KI^c), %	32,8 (21,3–46,0)	34,9 (23,3–48,0)
CR (95 %-KI ^c), %	4,9 (1,0–13,7)	14,3 (6,7–25,4)
PR (95 %-KI ^c), %	27,9 (17,1–40,8)	20,6 (11,5–32,7)
Mediane Ansprechdauer (DOR)^d in Monaten (Spanne)	n. e. (6,2–58,5+)	n. e. (4,4–52,4+)
% der Patienten mit DOR ≥ 36 Monate ^d	89,7	95,5
Kohorte A + B, n=124		
ORR (95 %-KI^c), %	33,9 (25,6–42,9)	
CR (95 %-KI ^c), %	9,7 (5,1–16,3)	
PR (95 %-KI ^c), %	24,2 (17,0–32,7)	
Mediane DOR ^d in Monaten (Spanne)	n. e. (4,4–58,5+)	
% der Patienten mit DOR ≥ 36 Monate ^d	92,2	

Tabelle modifiziert von MSD nach 5

* Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. | ** Datenschnitt: 19. Februar 2021 | **a** Bewertet mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien | **b** ORR = CR + PR | **c** Basierend auf binominaler exakter Konfidenzintervall-Methode | **d** Kaplan-Meier-Analyse unter Berücksichtigung zensurierter Daten (Produkt-Limit-Methode) | + Bedeutet, dass zum Zeitpunkt der letzten Bewertung der Erkrankung keine fortschreitende Erkrankung vorliegt.

Ausgewählte Sicherheitsdaten*⁷

Nebenwirkungen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,3 Monaten (Spanne: 0,2 bis 35,6) für Kohorte A und 24,2 Monate (Spanne: 0,1–27,1) für Kohorte B**

Nebenwirkungen (NW)	Kohorte A (n=61); n (%)		Kohorte B (n=63); n (%)	
Alle	38 (62)		44 (70)	
Grad 3–4	10 (16)		8 (13)	
Führten zum Abbruch	2 (3) ^a		2 (3) ^a	
NW ≥ 10% in jeglicher Gruppe	Alle Grade	Grad 3–4	Alle Grade	Grad 3–4
Arthralgie	10 (16)	1 (2)	7 (11)	0 (0)
Übelkeit	10 (16)	0 (0)	5 (8)	0 (0)
Diarrhö	8 (13)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Asthenie	8 (13)	1 (2)	2 (3)	0 (0)
Pruritus	8 (13)	0 (0)	5 (8)	0 (0)
Fatigue	6 (10)	2 (3)	11 (17)	0 (0)
Hypothyreose	3 (5)	0 (0)	11 (17)	0 (0)
Hyperthyreose	2 (3)	0 (0)	7 (11)	0 (0)

Tabelle modifiziert von MSD nach 7

- Kein Patient starb infolge einer Nebenwirkung.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse⁷

nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,3 Monaten (Spanne: 0,2 bis 35,6) für Kohorte A und 24,2 Monate (Spanne: 0,1–27,1) für Kohorte B**

Immunvermittelte UEs und Infusionsreaktionen ^b	Kohorte A (n=61); n (%)		Kohorte B (n=63); n (%)	
Alle	13 (21)		23 (37)	
Grad 3–4	4 (7)		2 (3)	
Führten zum Abbruch	1 (2) ^c		2 (3) ^c	
Alle Ereignisse	Alle Grade	Grad 3–4	Alle Grade	Grad 3–4
Hypothyreose	6 (10)	0 (0)	13 (21)	0 (0)
Hyperthyreose	3 (5)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Pankreatitis	3 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Kolitis	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Hepatitis	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Myositis	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Pneumonitis	3 (5)	1 (2)	3 (5)	1 (2)
Schwere Hautreaktionen	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Infusionsreaktionen	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

Tabelle modifiziert von MSD nach 7

- Kein Patient starb infolge eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses.

* Die Sicherheitsanalyse schloss alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis KEYTRUDA® erhalten haben. | ** Datenschnitt: 4. September 2018 | a Erhöhte Alanin-Aminotransferase und Pneumonitis bei jeweils 1 Patienten in Kohorte A und Pneumonitis bei 2 Patienten in Kohorte B. | b Auf der Grundlage einer vom Sponsor vorgegebenen Liste und unabhängig von der Zuordnung zur Behandlung oder der Immunreaktion durch den Prüfärzter. | c Pneumonitis bei 1 Patienten in Kohorte A und bei 2 Patienten in Kohorte B.

ABKÜRZUNGEN: **ASaT** = All Subjects as Treated; **CR** = vollständiges Ansprechen; **CRc** = Kolorektalkarzinom; **dMMR** = Mismatch-Reparatur-Defizienz; **DDR** = Dauer des Ansprechens; **ECOG PS** = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **IHC** = Immunhistochemie; **KI** = Konfidenzintervall; **MMR** = Mismatch-Reparatur; **MSI** = Mikrosatelliten-Instabilität; **MSI-H** = hohe/hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; **MSI-L** = niedrige Mikrosatelliten-Instabilität; **MSS** = stabile Mikrosatelliten; **n. e.** = nicht erreicht; **NGS** = Next Generation Sequencing; **ORR** = objektive Ansprechrate; **OS** = Gesamtüberleben; **PCR** = Polymerase-Kettenreaktion; **PFS** = progressionsfreies Überleben; **pMMR** = profiziente Mismatch-Reparatur; **PR** = partielle Ansprechen

REFERENZEN: 1. Le DT et al. Science. 2017; 357(6349): 409–413 | 2. Bartley AN et al. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138(2): 166–170 | 3. Vilar E, Gruber SB. Nat Rev Clin Oncol. 2010; 7(3): 153–162 | 4. Marabelle A et al. J Clin Oncol. 2020; 38(1): 1–10 | 5. EMA Assessment report. KEYTRUDA. EMA/224161/2022. 24 March 2022. Procedure No. EMEA/H/AR/003820/II/0109 | 6. Maio M et al. Annals of Oncology (2022), DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.519 | 7. Le DT et al. J Clin Oncol. 2019; 38: 1–19. 2019 | Fachinformation KEYTRUDA®, Stand: Juni 2022 A



KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.: Azneil.** *wirks. Bestandl.:* 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. *Sonst. Bestandl.:* L-Histidin, L-Histidinydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbitat 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandlung d. fortgeschrittenen (nicht rezidivierenden od. metastasierenden) Melanoms b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. Melanoms in d. Tumorstadien IIB, IIC od. III nach vollst. Resektion b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pembrexep u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden platteneithelialen NSCLC b. Erw. Als Monotherapie 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 Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangeh. Ther., wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monotherapie 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 Monotherapie od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht rezidivierenden rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) u. 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 Monotherapie 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 Monotherapie d. CRC m. MSI-H od. m. dMMR wie folgt b. Erw.: - zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden CRC, - zur Behandl. d. nicht rezidivierenden od. metastasierenden CRC nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie; nicht-kolorektale Karzinome. Als Monotherapie 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 rezidierbares 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-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht rezidivierenden od. metastasierenden Oesophaguskarzinoms od. d. HER2-negativen Adenokarzinoms d. gastroösophagealen Übergangs b. Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). In Komb. m. Chemotherapie zur neoadjuvanten u. anschl. nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) m. hohem Rezidivrisiko b. Erw. In Komb. m. Chemotherapie zur Behandl. d. lokal rezidivierenden nicht rezidierbaren od. metastasierenden TNBC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) b. Erw., d. keine vorherige Chemotherapie 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. Bestandl. **Vorsicht bei:** Schwacher Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufende Ther. m. Immunsuppressiva (einschl. Pat. m. Lebendorgantransplantat od. allo-HSZT) **Zusätzl. b. klass. HL:** B. allo-HSZT bei klass. HL nach der m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebervenenverschlusskrankheit als Komplik. beobachtet). Pat. m. schwerer od. lebensbedroh. immunvern. Nebenw. in der Anamnese. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten:** **Nebenw.:** *Monotherapie:* **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. Hypertension, Hypotriämie, Hypokalziämie, Hypokalziämie, Schilddrüse, Schlaflosigkeit, Schwindelgef., periph. Neuropathie; Lethargie, Geschmacksstö. 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. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalziämie; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Leukopenie; Immnunthrombozytopenie, Eosinophilie. Sarkoidose. Nebeniereninsuff.; Hypophosphat.; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarderguss; Pancreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; Ichenoide Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylose erhöht. **Selten:** Hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Enzephalitis; Myelitis; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Dünndarmparation. Sklerosierende Cholangitis. SJS; Erythema nodosum; TEN. Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht-beobachtet:** Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** **Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. In Komb. m. Chemother.:** **Sehr häufig:** Neutropenie; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie. Hypothyreose. Hypokalziämie; vermind. Appetit. Schlaflosigkeit. Periphere Neuropathie; Kopfschm.; Schwindelgef.; Geschmacksstö. Dyspnoe; Husten; Übelk.; Diarrhö; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopezie; Hautausschl.; Pruritus. Arthralgie; muskuloskelett. Schm.; Myositis; Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber; Ödeme. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie. Febrile Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Nebeniereninsuff.; Thyreoiditis; Hypertension; Hypotriämie; Hypokalziämie; Hypokalziämie. Schlaflosigkeit. 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. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Amylose erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalziämie. **Gelegentl.:** Eosinophilie. Hypophosphat. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom; Enzephalitis. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; Ichenoide Keratose; Vitiligo; Papeln. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylose erhöht. **Selten:** Hämolytische Anämie; Immnunthrombozytopenie. Sarkoidose. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Dünndarmparation. 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.; Geschmacksstö. 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. Nebeniereninsuff.; Hypertension; Hypotriämie; Hypokalziämie; Hypokalziämie. Schlaflosigkeit. 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. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Amylose erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalziämie. **Gelegentl.:** Eosinophilie. Hypophosphat. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom; Enzephalitis. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss. Vaskulitis. Gastrointestinale Ulzeration. Ekzem; Ichenoide Keratose; Psoriasis; Vitiligo; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. **Selten:** Hypoparathyreoidismus. Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Dünndarmparation. TEN. SJS. Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. **Zusätzl.:** **Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** als 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 Verühtungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibungs-pflichtig. 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