Biomarker-Testung für eine personalisierte Medizin

Übersicht zur Biomarker-Testung für eine Behandlung mit KEYTRUDA®

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

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

MSD

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

BIOMARKER PD-L1[1]

INDIKATION		THERAPIE MIT KEYTRUDA®	BIOMARKER PD-L1
NSCLC	1L	**Monotherapie**[a] beim metastasierenden NSCLC (mNSCLC) mit hoher Tumor-PD-L1-Expression ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	**TPS** ≥50 %
	1L	**Kombinationstherapien** - beim nicht-plattenepithelialen mNSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen[g] - beim plattenepithelialen mNSCLC[h]	unabhängig von der PD-L1-Expression
	2L	**Monotherapie**[b] beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden PD-L1-positiven NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	**TPS** ≥1 %
Urothel-karzinom	1L	**Monotherapie**[c] beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeigneten Patienten	**CPS** ≥10
	2L	**Monotherapie**[d] beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	unabhängig von der PD-L1-Expression
HNSCC	1L	**Monotherapie**[e] beim metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)	**CPS** ≥1
	1L	**Kombinationstherapie**[i] beim metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)	**CPS** ≥1
	2L	**Monotherapie**[f] beim rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	**TPS** ≥50 %
Ösophagus-CA/AEG	1L	**Kombinationstherapie**[j] beim lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG)	**CPS** ≥10
TNBC	1L	**Kombinationstherapie**[k] beim lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinom (TNBC)	**CPS** ≥10
	neoadj., dann adj.	**neoadj. Kombinationstherapie, (dann) adj. Monotherapie**[s] beim lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	unabhängig von der PD-L1-Expression
Zervix-karzinom	≥/ab 1L	**Kombinationstherapie**[l] beim persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom	**CPS** ≥1

BIOMARKER MSI-H/dMMR[1]

INDIKATION		THERAPIE MIT KEYTRUDA®	BIOMARKER
Magen-karzinom	2L	**Monotherapie**[m] beim nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer Vortherapie	MSI-H oder dMMR
Dünndarm-karzinom	2L	**Monotherapie**[n] beim nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinom mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer Vortherapie	MSI-H oder dMMR
Biliäres Karzinom	2L	**Monotherapie**[o] beim nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer Vortherapie	MSI-H oder dMMR
Kolorektal-karzinom (CRC)	1L	**Monotherapie**[p] beim metastasierenden CRC	MSI-H oder dMMR
	2L	**Monotherapie**[q] beim nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	MSI-H oder dMMR
Endometrium-karzinom (EC)	2L	**Monotherapie**[r] beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	MSI-H oder dMMR
	2L	**Kombinationstherapie mit Lenvatinib**[t] beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometrium-karzinom mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	unabhängig vom MSI-/MMR-Status

KEYTRUDA® als Monotherapie bei Erwachsenen: a zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS ≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; | **b** zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden PD-L1-positiven NSCLC (TPS ≥1 %) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben; | **c** bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit PD-L1-kombiniertem positiven Score (CPS) ≥10 bei nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeigneten Patienten | **d** bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie; | **e** zur Erstlinienbehandlung beim metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-kombiniertem positiven Score (CPS) ≥1; | **f** beim rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS ≥50 %) und fortschreitender Krebserkrankung während/nach vorheriger Platin-basierter Therapie; | **m** zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie; | **n** zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms mit MSI-H/dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie; | **o** zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H/dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie; | **p** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms (CRC) mit MSI-H/dMMR; | **q** zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC mit MSI-H/dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie; | **r** zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms (EC) mit MSI-H/dMMR und 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.

KEYTRUDA® als Kombinationstherapie bei Erwachsenen: g mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; | **h** mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC; | **i** mit Platin- und 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-kombiniertem positiven Score (CPS) ≥1 ; | **j** mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥10); | **k** mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben haben; | **l** mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥1). | **s** mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko | **t** mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms 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.

MSI/dMMR-TESTUNG

Mit den folgenden Tests können Tumoren identifiziert werden, die eine hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen:

IHC	Zum Nachweis von mindestens einem defekten Mismatch-Reparaturprotein (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	

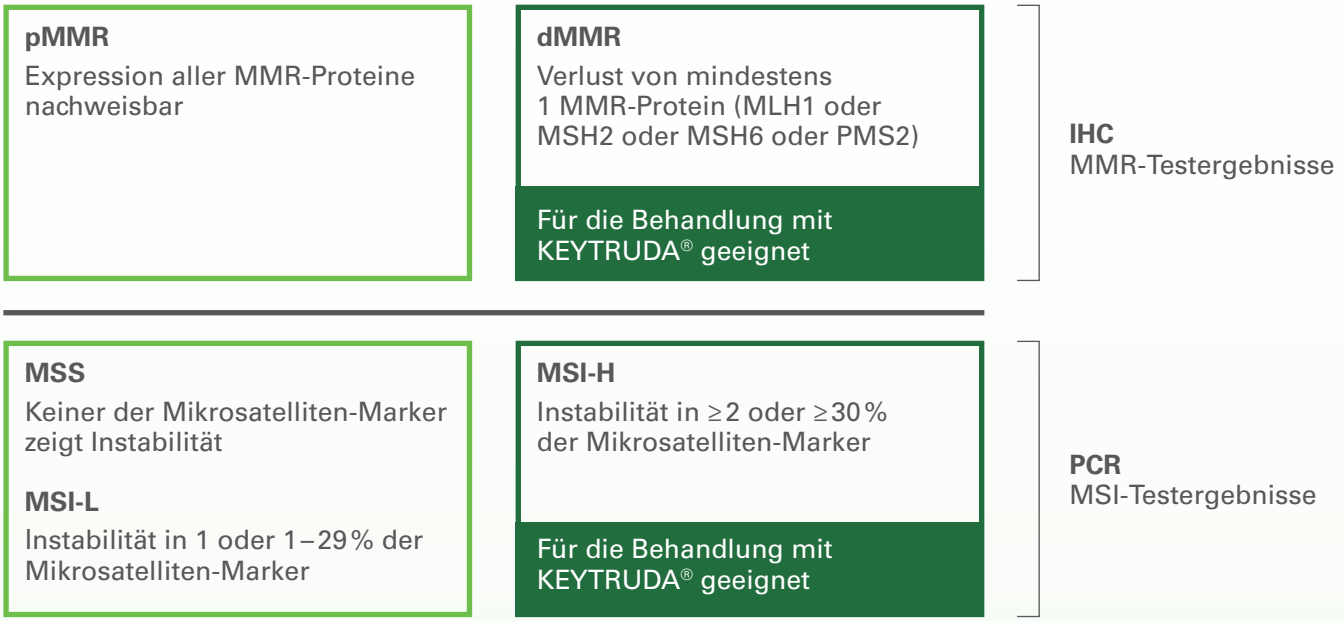

Abb. erstellt von MSD nach Angaben aus 8 und 9

Prävalenz von dMMR in bestimmten Tumoren*,10

KARZINOM	dMMR
Endometriumkarzinom	ca. 17 %
Adenokarzinome des Dickdarms	ca. 6 %
Adenokarzinome des Magens	ca. 9 %
Dünndarmmalignome	ca. 8 %
Cholangiokarzinome	ca. 2 %

Tabelle erstellt von MSD nach Angaben von 10

Die Prävalenzen im klinischen Alltag können je nach Testpopulation variieren.
KEYTRUDA® ist bei den genannten Entitäten für Tumoren mit MSI-H/dMMR ab Stadium IV zugelassen.

* Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde bei 12.019 Tumoren untersucht. Bei 24 von 32 Tumor-Subtypen wurden Tumoren mit dMMR festgestellt. Bei den prozentualen Angaben wurden frühes (definiert als Stadium <IV) und fortgeschrittenes Stadium summiert. Dabei trat dMMR häufiger in frühen Stadien auf.

PD-L1-TESTUNG

1. TPS (Tumor Proportion Score):

Bewertung des **prozentualen** Anteils PD-L1-exprimierender, vitaler Tumorzellen (partielle oder komplette Membranfärbung ≥ 1+) relativ zur Gesamtzahl vitaler Tumorzellen.[2]

$$\text{TPS} = \frac{\text{Anzahl PD-L1-positiver Tumorzellen}}{\text{Gesamtzahl vitaler Tumorzellen}} \times 100\,\%$$

2. CPS (Combined Positive Score):

Bewertung der **Anzahl** PD-L1-gefärbter Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen) relativ zur Gesamtzahl vitaler Tumorzellen multipliziert mit 100.[3]

$$\text{CPS} = \frac{\text{Anzahl PD-L1-positiver Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen)}}{\text{Gesamtzahl vitaler Tumorzellen}} \times 100$$

Positivitätsraten der PD-L1-Expression getesteter Tumorentitäten:

INDIKATION	CUT OFF	PRÄVALENZ*
NSCLC[4-6]	TPS < 1 %	35 – 40 %#
	TPS 1 – 49 %	35 – 40 %#
	TPS ≥ 50 %	23 – 30 %#
Urothelkarzinom[7]	CPS < 10	70 %#
	CPS ≥ 10	30 %#
HNSCC[1]	CPS ≥ 1	85 %#
Ösophagus-/AEG-Karzinom[1]	CPS ≥ 10	51 %#
TNBC[1]	CPS ≥ 10	38 %#
Zervixkarzinom[1]	CPS ≥ 1	89 %#

***Die angegebenen Prävalenzen beruhen auf Daten aus klinischen Zulassungsstudien. Die Prävalenzen im klinischen Alltag können je nach Testpopulation variieren.**

(n = Anzahl der ausgewerteten Gewebeproben)

Referenz 1: HNSCC n = 882; Ösophagus-/AEG-Karzinom n = 749; TNBC n = 847; Zervixkarzinom n = 617; Referenz 4: n = 824; Referenz 5: n = 2.222; Referenz 6: n = 1.653; Referenz 7: n = 265

REFERENZEN:

1. Fachinformation zu KEYTRUDA®, Stand Juni 2022 | **2.** Dako Agilent, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Scoring Guide | **3.** Dako Agilent, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma, November 2018 | **4.** Garon EB et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell-lung cancer; N Engl J Med 2015; 372: 2018–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824. | **5.** Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer; (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial; Lancet 2016; 387:1540–50. Published Online, December 19, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7. | **6.** Reck M et al. Pembrolizumab vs Chemotherapy for PD-L1-Positive NSCLC. N Engl J Med 2016; 375: 1823–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774. | **7.** Balar AV et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study; Lancet Oncol 2017, Published Online http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2. | **8.** Bartley AN et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138(2): 166–170. | **9.** Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer – the stable evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2010; 7(3): 153–162. | **10.** Le DT et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357(6349): 409–13

ABKÜRZUNGEN:

1L = Erstlinientherapie; **2L** = Zweitlinientherapie; **AEG-Karzinom** = Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs; **dMMR** = Mismatch-Reparatur-Defizienz; **HNSCC** = Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; **IHC** = Immunhistochemie; **CRC** = Kolorektalkarzinom; **MSI-H** = hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; **MSS** = stabile Mikrosatelliten (microsatellite stable); **MSS-L** = niedrige Mikrosatelliten-Instabilität (microsatellite instability low); **NGS** = Next Generation Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; **PCR** = Polymerase-Kettenreaktion; PD-L1: programmierter Zelltodrezeptor-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1); **pMMR** = profiziente Mismatch-Reparatur; **TNBC** = triple-negatives Mammakarzinom

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.; moderater od. schwerer Einschränk. 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: 06/2022a (RCN: 000022447-DE)

DE-KEY-00516