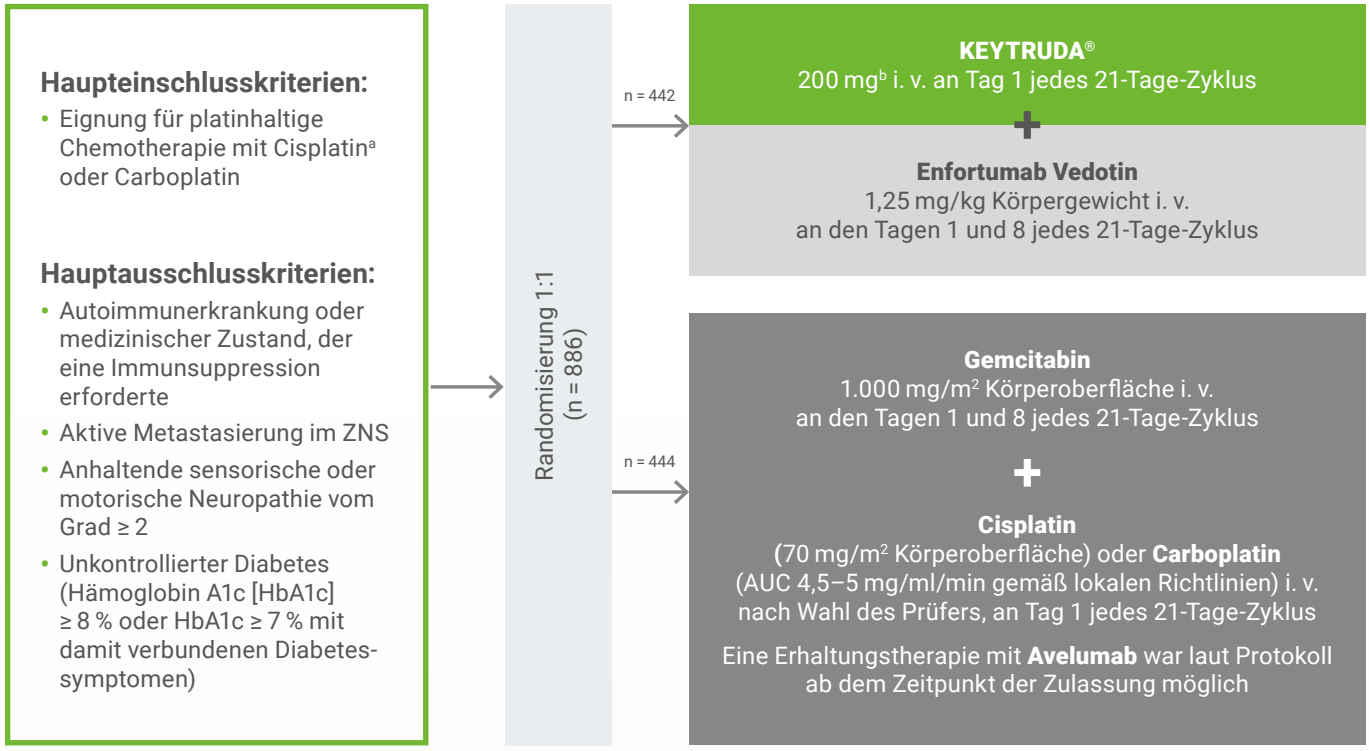
* KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

STUDIENDESIGN[3]

Eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie von KEYTRUDA® + Enfortumab Vedotin (EV) im Vergleich zu platinhaltiger Chemotherapie in der 1L beim nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom (n = 886)



- Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung[c] oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität fortgesetzt, oder bei KEYTRUDA® maximal 35 Zyklen (bis zu etwa 2 Jahren).
- Eine Behandlung über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus war zulässig, wenn der behandelnde Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient einen klinischen Nutzen daraus zog und die Behandlung vertragen wurde.
- Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte 18 Monate lang alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen.

Abb. erstellt von MSD nach 3

- **Primäre Endpunkte:** Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS)[c]
- **Sekundäre Endpunkte:** objektive Ansprechrate (ORR)[c] und Dauer des Ansprechens (DOR)[c] und Zeit bis zur Schmerzprogression

Stratifizierungsfaktoren:[3]

- Cisplatin-Eignung (geeignet oder nicht geeignet)[a]
- PD-L1-Expression (hoch: CPS ≥ 10 oder niedrig: CPS < 10)
- Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden)

Nachfolgende Krebstherapie im platinhaltigen Chemotherapie-Arm

- 70,5 % erhielten eine nachfolgende Krebstherapie gegenüber 31,7 % der Patienten im KEYTRUDA® + EV-Arm
- 58,6 % erhielten eine Immuntherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Inhibitor als erste nachfolgende Krebstherapie nach Krankheitsprogression, 30,4 % davon eine Erhaltungstherapie mit Avelumab

a Patienten wurden als Cisplatin-ungeeignet betrachtet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 und < 60 ml/min, ECOG PS 2, Hörverlust Grad ≥ 2 oder Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III. | **b** IV-Infusion über 30 Minuten. Bei Verabreichung am selben Tag wurde KEYTRUDA® nach Enfortumab Vedotin verabreicht. | **c** Bewertet nach BICR gemäß RECIST v1.1.

BASELINE-CHARAKTERISTIKA[3]

Patientendaten	KEYTRUDA® + EV (n = 442)	Chemo-therapie (n = 444)
Cisplatin-Eignung – n (%)		
Geeignet	240 (54,3)	242 (54,5)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	344 (77,8)	336 (75,7)
Medianes Alter (Spanne) – Jahre	69 (37–87)	69 (22–91)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)*		
Kaukasisch	308 (69,7)	290 (65,3)
ECOG PS – n (%)**		
0	223 (50,5)	215 (48,4)
1	204 (46,2)	216 (48,6)
2	15 (3,4)	11 (2,5)
Lokalisation des Primärtumors – n (%)		
Oberer Harntrakt	135 (30,5)	104 (23,4)
Unterer Harntrakt	305 (69,0)	339 (76,4)
Unbekannt	2 (0,5)	1 (0,2)
Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung – n (%)		
Lokal fortgeschritten	21 (4,8)	24 (5,4)
Metastasierend	421 (95,2)	420 (94,6)

Patientendaten	KEYTRUDA® + EV (n = 442)	Chemo-therapie (n = 444)
Lokalisation der Metastasen – n (%)		
Ausschließlich in Lymphknoten	103 (23,3)	104 (23,4)
Viszeral	318 (71,9)	318 (71,6)
Knochen	81 (18,3)	102 (23,0)
Leber	100 (22,6)	99 (22,3)
Lunge	170 (38,5)	157 (35,4)
PD-L1-Expression – n (%)***		
PD-L1 hoch (CPS ≥ 10)	254/438 (58,0)	254/439 (57,9)
PD-L1 niedrig (CPS < 10)	184/438 (42,0)	185/439 (42,1)
Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) – n (%)		
≥ 60 ml/min	249 (56,3)	257 (57,9)
< 60 ml/min	193 (43,7)	187 (42,1)
Histologie – n (%)		
Urothelkarzinom	379 (85,7)	373 (84,0)
Urothelkarzinom, verschiedene Kategorien#	50 (11,3)	53 (11,9)
Nur Urothelkarzinom-Variante	4 (0,9)	7 (1,6)
Unbekannt	9 (2,0)	11 (2,5)

Tab. modifiziert von MSD nach 3

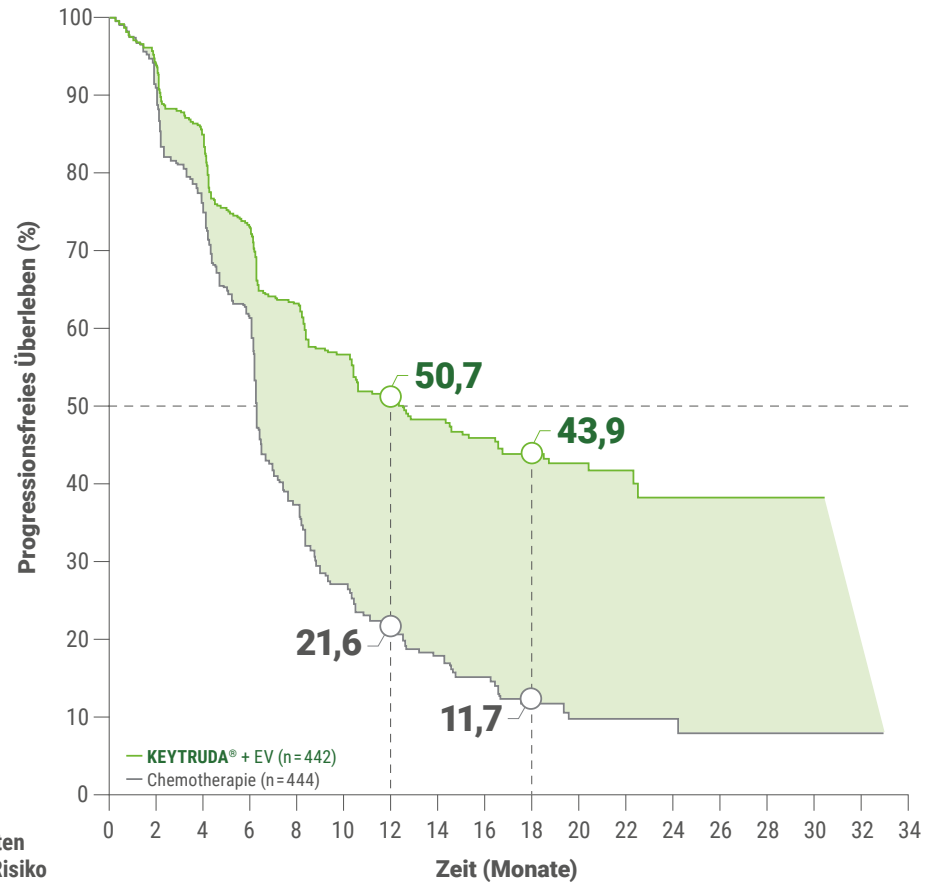
* Ethnische Zugehörigkeit wurde vom Patienten angegeben | ** Bewertung des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status rangiert von 0 bis 5, wobei ein höherer Wert auf eine stärkere Einschränkung hinweist. | *** Die Expression des Programmed death ligand 1 (PD-L1) wurde mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Assay (Agilent Technologies) bestimmt. Der Combined Positive Score (CPS) wurde definiert als die Menge von PD-L1-gefärbten Zellen (Tumor- und Immunzellen, Lymphozyten und Makrophagen), die durch die Anzahl aller Zellen geteilt und mit 100 multipliziert wurde. | # Diese Kategorie inkludiert histologische Kategorien wie plattenepithelial, glandulär und mikropapillär.

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN (PFS)[3]

Unter KEYTRUDA® + EV vs. platinhaltiger Chemotherapie, ITT-Population

Mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate*



55 % Risikoreduktion

HR[a] = 0,45
(95 %-KI: 0,38–0,54)
p[b] < 0,001

Abb. modifiziert von MSD nach 3

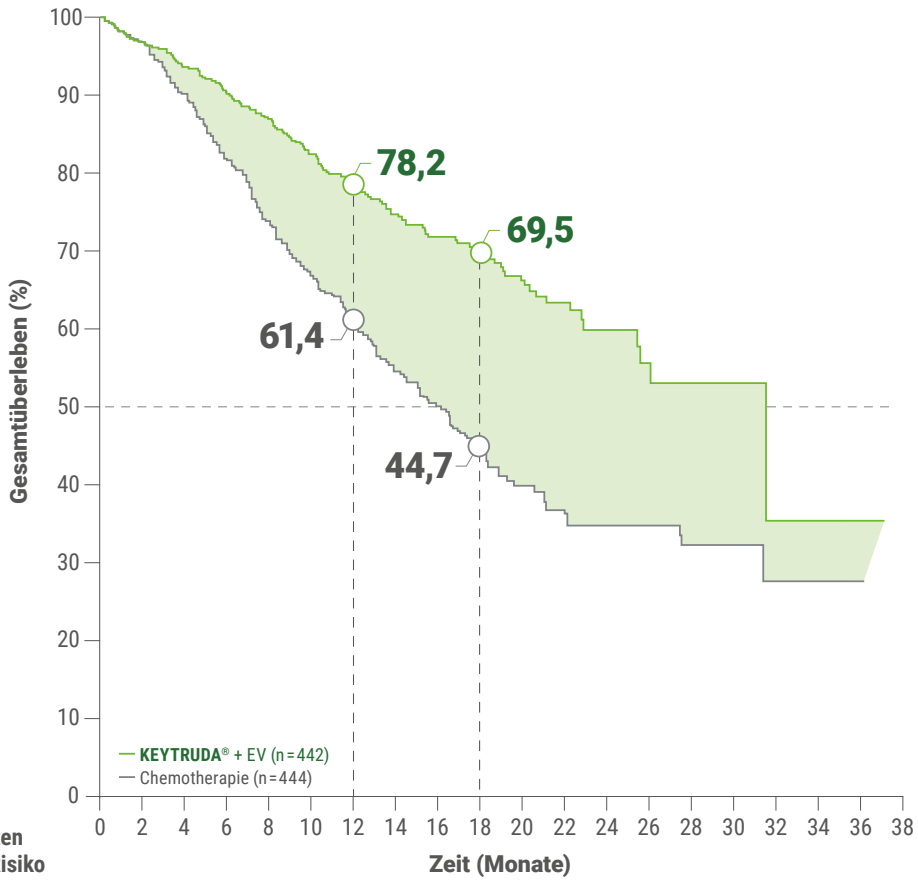
- Beobachtete Ereignisse: 223/442 unter KEYTRUDA® + EV vs. 307/444 unter Chemotherapie
- Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren über alle präspezifizierten Subgruppen vergleichbar.
- **Medianes PFS:** 12,5 Monate (95 %-KI: 10,4–16,6) unter KEYTRUDA® + EV vs. 6,3 Monate (95 %-KI: 6,2–6,5) unter Chemotherapie.

* Datenschnitt: 8. August 2023. | **a** basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell | **b** Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

GESAMTÜBERLEBEN (OS)[3]

Unter KEYTRUDA® + EV vs. platinhaltiger Chemotherapie, ITT-Population

Mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate*



53 % Risiko-reduktion

HR[a] = 0,47
(95 %-KI: 0,38–0,58)
p[b] < 0,001

Abb. modifiziert von MSD nach 3

- Beobachtete Ereignisse: 133/442 unter KEYTRUDA® + EV vs. 226/444 unter Chemotherapie
- Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren über alle präspezifizierten Subgruppen vergleichbar.
- **Medianes OS:** 31,5 Monate (95 %-KI: 25,4–n. e.) unter KEYTRUDA® + EV vs. 16,1 Monate (95 %-KI: 13,9–18,3) unter Chemotherapie.

* Datenschnitt: 8. August 2023. | **a** basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell | **b** Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

SUBGRUPPENANALYSE ZUM PFS[3]

Unter KEYTRUDA® + EV vs. platinhaltiger Chemotherapie, explorative Analyse der präspezifizierten Subgruppen, mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate*

Subgruppen	KEYTRUDA® + EV	Chemotherapie	Hazard Ratio (95 %-KI)
	Ereignisse, Anzahl/n		
Gesamt	**223/442**	**307/444**	**0,45 (0,38–0,54)**
Alter			
< 65 Jahre	75/144	88/135	0,45 (0,32–0,62)
≥ 65 Jahre	148/298	219/309	0,45 (0,36–0,56)
Ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasisch	168/308	207/290	0,48 (0,39–0,60)
Andere	55/134	100/154	0,39 (0,27–0,55)
Geographische Region			
Nordamerika	58/103	55/85	0,56 (0,38–0,82)
Europa	94/172	144/197	0,50 (0,38–0,66)
Rest der Welt	71/167	108/162	0,35 (0,26–0,48)
Geschlecht			
Weiblich	55/98	74/108	0,49 (0,34–0,71)
Männlich	168/344	233/336	0,44 (0,36–0,54)
ECOG PS			
0	93/223	146/215	0,36 (0,28–0,48)
1 oder 2	130/219	161/227	0,53 (0,42–0,68)
Lokalisation des Primärtumors			
Oberer Harntrakt	69/135	70/104	0,50 (0,35–0,71)
Unterer Harntrakt	152/305	236/339	0,44 (0,35–0,54)
Metastasen in der Leber			
Vorhanden	66/100	78/99	0,53 (0,38–0,76)
Nicht vorhanden	157/342	229/345	0,43 (0,35–0,52)
PD-L1-Expression			
PD-L1 niedrig (CPS < 10)	105/184	127/185	0,50 (0,38–0,65)
PD-L1 hoch (CPS ≥ 10)	116/254	176/254	0,42 (0,33–0,53)
Cisplatin-Eignung			
Geeignet	117/244	149/234	0,48 (0,38–0,62)
Ungeeignet	106/198	158/210	0,43 (0,33–0,55)
Lokalisation der Metastasen			
Viszeral	176/318	238/318	0,45 (0,37–0,55)
Nur im Lymphknoten	38/103	55/104	0,40 (0,26–0,62)
Nierenfunktion			
Normal	38/84	61/95	0,46 (0,30–0,71)
Leichte Beeinträchtigung	79/165	114/162	0,46 (0,34–0,62)
Moderate/schwere Beeinträchtigung	106/193	132/187	0,47 (0,36–0,61)

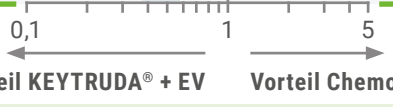
Tab. modifiziert von MSD nach 3

* Datenschnitt: 8. August 2023

SUBGRUPPENANALYSE ZUM OS[3]

Unter KEYTRUDA® + EV vs. platinhaltiger Chemotherapie, explorative Analyse der präspezifizierten Subgruppen, mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate*

Subgruppen	KEYTRUDA® + EV	Chemotherapie	Hazard Ratio (95 %-KI)
	Ereignisse, Anzahl/n		
Gesamt	**133/442**	**226/444**	**0,47 (0,38–0,58)**
Alter			
< 65 Jahre	39/144	58/135	0,46 (0,30–0,71)
≥ 65 Jahre	94/298	168/309	0,48 (0,38–0,63)
Ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasisch	104/308	162/290	0,47 (0,36–0,60)
Andere	29/134	64/154	0,46 (0,29–0,72)
Geographische Region			
Nordamerika	40/103	42/85	0,71 (0,44–1,12)
Europa	56/172	110/197	0,40 (0,28–0,56)
Rest der Welt	37/167	74/162	0,41 (0,27–0,61)
Geschlecht			
Weiblich	32/98	54/108	0,51 (0,32–0,80)
Männlich	101/344	172/336	0,47 (0,36–0,60)
ECOG PS			
0	44/223	94/215	0,36 (0,25–0,53)
1 oder 2	89/219	131/227	0,54 (0,41–0,72)
Lokalisation des Primärtumors			
Oberer Harntrakt	38/135	45/104	0,53 (0,34–0,83)
Unterer Harntrakt	94/305	180/339	0,46 (0,36–0,59)
Metastasen in der Leber			
Vorhanden	43/100	67/99	0,47 (0,32–0,71)
Nicht vorhanden	90/342	159/345	0,47 (0,36–0,61)
PD-L1-Expression			
PD-L1 niedrig (CPS < 10)	53/184	99/185	0,44 (0,31–0,61)
PD-L1 hoch (CPS ≥ 10)	79/254	125/254	0,49 (0,37–0,66)
Cisplatin-Eignung			
Geeignet	69/244	106/234	0,53 (0,39–0,72)
Ungeeignet	64/198	120/210	0,43 (0,31–0,59)
Lokalisation der Metastasen			
Viszeral	108/318	182/318	0,47 (0,37–0,60)
Nur im Lymphknoten	22/103	39/104	0,46 (0,27–0,78)
Nierenfunktion			
Normal	24/84	44/95	0,51 (0,30–0,86)
Leichte Beeinträchtigung	42/165	78/162	0,44 (0,30–0,65)
Moderate/schwere Beeinträchtigung	67/193	104/187	0,50 (0,37–0,69)



Tab. modifiziert von MSD nach 3

* Datenschnitt: 8. August 2023

ORR (sekundärer Endpunkt)[3]

Unter KEYTRUDA® + EV vs. platinhaltiger Chemotherapie, ITT-Population, mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate*

Überlegenes Ansprechen

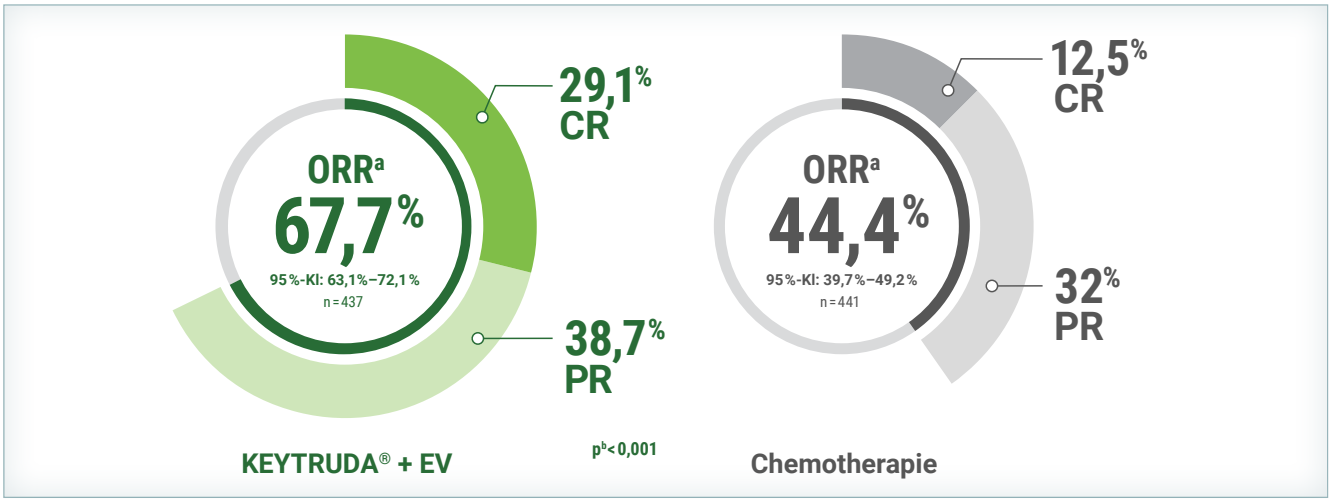


Abb. modifiziert von MSD nach 3

	KEYTRUDA® + EV	Chemotherapie
Stabile Erkrankung (SD)	18,8 %	33,8 %
Krankheitskontrollrate[c]	86,6 %	78,3 %

Tab. modifiziert von MSD nach 3

KEYTRUDA® + EV konnte die Anzahl der Komplettremissionen mehr als verdoppeln vs. platinhaltiger Chemotherapie

mDOR (sekundärer Endpunkt)*,[3]

In der KEYNOTE-A39 Studie wurde die mediane Dauer des Ansprechens unter KEYTRUDA® + EV noch nicht erreicht.

Dauer des Ansprechens	**KEYTRUDA® + EV** (n = 437)	**Chemotherapie** (n = 441)
Median in Monaten (95%-KI)	n. e. (20,2–n. e.)	7,0 (6,2–10,2)
% mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten[d]	67,3 %	35,2 %
% mit einer Dauer von ≥ 18 Monaten[d]	59,6 %	19,3 %

Tab. modifiziert von MSD nach 3

* Datenschnitt: 8. August 2023 | **a** Umfasst nur Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn und basiert auf Patienten, bei denen als bestes Ansprechen eine Komplettremission oder partielle Remission bestätigt wurde. | **b** p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test | **c** basierend auf stabiler Erkrankung oder besser als bestes Ansprechen | **d** basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung

SUBGRUPPENANALYSE ZUM GESAMTANSPRECHEN[3]

Unter KEYTRUDA® + EV vs. platinhaltiger Chemotherapie, explorative Analyse der präspezifizierten Subgruppen, mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate*

Subgruppen	KEYTRUDA® + EV	Chemotherapie	Absolute Differenz, % (95 %-KI)
	Ereignisse, Anzahl/n (%)		
Gesamt	**296/437 (67,7)**	**196/441 (44,4)**	**23,3 (16,8–29,6)**
Alter			
< 65 Jahre	98/142 (69,0)	70/134 (52,2)	16,8 (5,3–27,9)
≥ 65 Jahre	198/295 (67,1)	126/307 (41,0)	26,1 (18,2–33,6)
Ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasisch	204/307 (66,4)	130/289 (45,0)	21,5 (13,6–29,1)
Andere	92/130 (70,8)	66/152 (43,4)	27,3 (15,9–38,0)
Geographische Region			
Nordamerika	66/103 (64,1)	42/85 (49,4)	14,7 (0,4–28,4)
Europa	112/171 (65,5)	91/196 (46,4)	19,1 (8,9–28,8)
Rest der Welt	118/163 (72,4)	63/160 (39,4)	33,0 (22,5–42,8)
Geschlecht			
Weiblich	64/97 (66,0)	44/107 (41,1)	24,9 (11,2–37,6)
Männlich	232/340 (68,2)	152/334 (45,5)	22,7 (15,3–29,9)
ECOG PS			
0	161/222 (72,5)	106/213 (49,8)	22,8 (13,7–31,5)
1 oder 2	135/215 (62,8)	89/226 (39,4)	23,4 (14,2–32,3)
Lokalisation des Primärtumors			
Oberer Harntrakt	90/133 (67,7)	42/103 (40,8)	26,9 (14,2–38,8)
Unterer Harntrakt	205/302 (67,9)	154/337 (45,7)	22,2 (14,6–29,5)
Metastasen in der Leber			
Vorhanden	60/100 (60,0)	41/99 (41,4)	18,6 (4,7–31,8)
Nicht vorhanden	236/337 (70,0)	155/342 (45,3)	24,7 (17,4–31,8)
PD-L1-Expression			
PD-L1 niedrig (CPS < 10)	114/180 (63,3)	75/183 (41,0)	22,3 (12,1–32,1)
PD-L1 hoch (CPS ≥ 10)	180/253 (71,1)	118/253 (46,6)	24,5 (16,0–32,6)
Cisplatin-Eignung			
Geeignet	172/243 (70,8)	123/232 (53,0)	17,8 (9,1–26,2)
Ungeeignet	124/194 (63,9)	73/209 (34,9)	29,0 (19,4–38,0)
Lokalisation der Metastasen			
Viszeral	202/315 (64,1)	126/318 (39,6)	24,5 (16,8–31,9)
Nur im Lymphknoten	79/102 (77,5)	55/103 (53,4)	24,1 (11,1–36,3)
Nierenfunktion			
Normal	58/84 (69,0)	53/95 (55,8)	13,3 (–1,0–26,9)
Leichte Beeinträchtigung	111/163 (68,1)	72/160 (45,0)	23,1 (12,4–33,3)
Moderate/schwere Beeinträchtigung	127/190 (66,8)	71/186 (38,2)	28,7 (18,7–38,0)

Tab. modifiziert von MSD nach 3

* Datenschnitt: 8. August 2023

SICHERHEITSPROFIL*,[3]

As-treated-Population

Unerwünschtes Ereignis (UE)[a]	**KEYTRUDA® + EV** (n = 440)		Chemotherapie (n = 433)	
	Alle Grade, n (%)	**Grad ≥ 3,** n (%)	Alle Grade, n (%)	Grad ≥ 3, n (%)
Alle unerwünschten Ereignisse	**427 (97,0)**	**246 (55,9)**	**414 (95,6)**	**301 (69,5)**
Periphere sensorische Neuropathie	220 (50,0)	16 (3,6)	43 (9,9)	0
Pruritus	175 (39,8)	5 (1,1)	21 (4,8)	0
Alopezie	146 (33,2)	2 (0,5)	34 (7,9)	1 (0,2)
Makulopapulöser Ausschlag	144 (32,7)	34 (7,7)	14 (3,2)	0
Fatigue	129 (29,3)	13 (3,0)	156 (36,0)	18 (4,2)
Diarrhö	121 (27,5)	16 (3,6)	48 (11,1)	3 (0,7)
Verringerter Appetit	118 (26,8)	5 (1,1)	98 (22,6)	6 (1,4)
Übelkeit	89 (20,2)	5 (1,1)	168 (38,8)	12 (2,8)
Anämie	61 (13,9)	15 (3,4)	245 (56,6)	136 (31,4)
Hyperglykämie	48 (10,9)	22 (5,0)	3 (0,7)	0
Neutropenie	40 (9,1)	21 (4,8)	180 (41,6)	130 (30,0)
Anzahl der neutrophilen Granulozyten erniedrigt	16 (3,6)	11 (2,5)	54 (12,5)	39 (9,0)
Thrombozytopenie	15 (3,4)	2 (0,5)	148 (34,2)	84 (19,4)
Anzahl der Thrombozyten erniedrigt	3 (0,7)	0	63 (14,5)	28 (6,5)

Tab. modifiziert von MSD nach 3

Mediane Behandlungsdauer mit KEYTRUDA®: 8,5 Monate (Spanne: 0,3–28,5) über median 11 Zyklen (Spanne: 1–35)

- **Tödliche unerwünschte Ereignisse:**
  Behandlungsbedingte UEs mit Todesfolge (Multiorganversagen, immunvermittelte Lungenerkrankung, Diarrhö und Asthenie): 4 Patienten (< 1,0 %) im KEYTRUDA® + EV-Arm.
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:**
  - Behandlungsbedingte UEs von Grad ≥ 3: 55,9 % der Patienten im KEYTRUDA® + EV-Arm
  - Häufigste behandlungsbedingte UEs von Grad ≥ 3: makulopapulöser Ausschlag (7,7 %), Hyperglykämie (5,0 %) und Neutropenie (4,8 %) im KEYTRUDA® + EV-Arm
  - Häufigste UEs von Grad ≥ 3 von besonderem Interesse, die mit KEYTRUDA® assoziiert wurden: schwere Hautreaktionen (11,8 % der Patienten), Pneumonitis (3,6 %) und Hepatitis (1,8 %)
- **Behandlungsabbrüche:**
  Behandlungsbedingte UEs, die zu einem Behandlungsabbruch mit KEYTRUDA® führten: 21,4 % der Patienten.
- **Dosierungsunterbrechungen:**
  Behandlungsbedingte UEs, die zu einer Dosierunterbrechung von KEYTRUDA® führten: 49,5 % der Patienten.

Die Nebenwirkungen ähnelten im Allgemeinen denen bei Patienten, die KEYTRUDA® oder Enfortumab Vedotin als Monotherapie erhielten. Die Häufigkeit von makulo-papulösem Ausschlag betrug 36 % jeglichen Schweregrades (davon 10 % Grad 3–4) und war somit höher als unter KEYTRUDA® Monotherapie.

* Datenschnitt: 8. August 2023 | **a** Aufgeführt sind behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 20 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind, und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder höher, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse sind solche mit begründeter Annahme des teilnehmenden Arztes, dass sie durch die Studienmedikation verursacht wurden. Für diese Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Dosierung und Art der Anwendung von KEYTRUDA®

DOSIERUNG[4]

Dosierung von KEYTRUDA® bei Erwachsenen:

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

Anwendung als intravenöse Infusion

über

30 Minuten

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
KEYTRUDA® + ENFORTUMAB VEDOTIN												
KEYTRUDA® 200 mg i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	√			√			√			√		
+												
Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg i. v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	√	√		√	√		√	√		√	√	

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
KEYTRUDA® + ENFORTUMAB VEDOTIN												
KEYTRUDA® 400 mg i. v. an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus	√						√					
+												
Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg i. v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	√	√		√	√		√	√		√	√	

Abb. erstellt von MSD nach 4

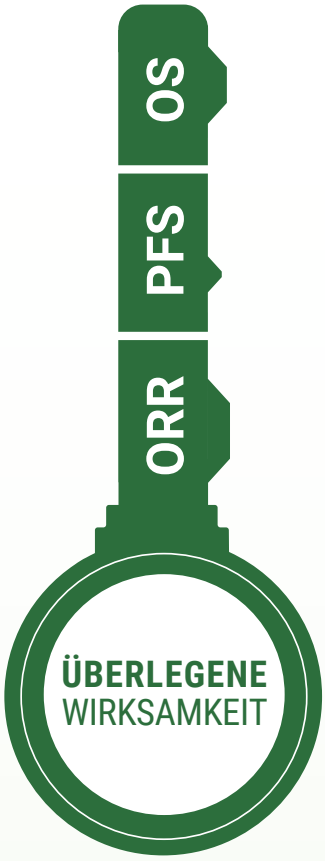
ART DER ANWENDUNG[4]

- KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.
- Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin sollte KEYTRUDA® nach Enfortumab Vedotin gegeben werden, sofern die Gabe am selben Tag erfolgt.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.
- 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. Bei Anwendung von Keytruda® in Kombination mit EV ist vor Beginn der Behandlung die SmPC[5] von EV zu berücksichtigen.

KEYTRUDA® + ENFORTUMAB VEDOTIN: EIN SCHLÜSSEL ZU MEHR CHANCEN AUF LEBEN



KEYTRUDA® + Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie[3]

53% **Reduktion des Sterberisikos**
(HR[a] = 0,47 (95 %-KI: 0,38–0,58); p[b] < 0,001)

55% **Reduktion des Risikos für Progression oder Tod**
(HR[a] = 0,45 (95 %-KI: 0,38–0,54); p[b] < 0,001)

67,7% **ORR[c,d] unter KEYTRUDA® + EV (95 %-KI: 63,1–72,1) vs. 44,4% unter Chemotherapie (95 %-KI: 39,7–49,2); p[e] < 0,001 (sekundärer Endpunkt)**

› **Unter KEYTRUDA® + EV vs. Chemotherapie beim nicht resezierbaren oder metastasierenden UC, mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate***

* Datenschnitt: 8. August 2023 | **a** Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell | **b** Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test. | **c** Umfasst nur Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie. | **d** Basierend auf Patienten mit bestem Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder teilweises Ansprechen. | **e** p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

NOTIZEN:

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

NOTIZEN:

NOTIZEN:

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

ABKÜRZUNGEN:

1L = Erstlinie | **AUC** = area under the curve | **BICR** = blinded independent central review | **CPS** = kombinierter positiver Score | **CR** = Komplettremission | **DOR** = Dauer des Ansprechens | **ECOG PS** = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | **EV** = Enfortumab Vedotin | **HR** = Hazard Ratio | **ITT-Population** = Intent-to-treat-Population | **KI** = Konfidenzintervall | **n. e.** = nicht erreicht | **NYHA** = New York Heart Association | **ORR** = objektive Ansprechrate | **OS** = Gesamtüberleben | **PD-L1** = Programmed death ligand 1 | **PFS** = progressionsfreies Überleben | **platinhaltige Chemotherapie** = Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin | **PR** = partielle Remission | **RECIST** = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors | **UE** = Unerwünschtes Ereignis | **ZNS** = Zentrales Nervensystem

REFERENZEN:

1. Powles T et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2024; 35(6):485–90.

2. Witjes JA et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer – Limited Update April 2024. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf.

3. Powles T et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024;390(10):875–888.

4. Fachinformation KEYTRUDA®. Stand August 2024.

5. SmPC Padcev. Aktuelle Informationen finden Sie hier: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information_de.pdf.

Bitte lesen Sie vor Verordnung die Fachinformationen der Arzneimittel.

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. In Komb. m. Platin-basierter Chemother. zur neoadjuvanten u. anschließend als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. resezierbaren nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. hohem Rezidivrisiko b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. NSCLC m. hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion u. Platin-basierter Chemother. b. Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 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. In Komb. m. Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandl. d. nicht resezierbaren od. metastasierenden Urothelkarzinoms b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms b. Erw., 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 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. In Komb. m. Trastuzumab sowie e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierten Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs bei Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). In Komb. m. e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierten Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs bei Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). In Komb. m. Gemcitabin u. Cisplatin zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden biliären Karzinoms (BTC) bei 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; Ausschl. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie. Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie. Reakt. im Zusammenhang m. e. Inf. Hyperthyreose. Hyponatriämie; 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; 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. Diabetes mellitus Typ 1. Myastheniesyndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoide 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. Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünndarmperforation; Zöliakie. 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. Schlaflosigkeit. Periphere Neuropathie; Kopfschm. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopezie; Pruritus; Ausschl. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Reakt. im Zusammenhang m. e. Inf. Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis; Hyperthyreose. 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; grippeähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. Bilirubin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Hyperkalzämie. *Gelegentl.:* Eosinophilie. Hypophysitis. Diabetes mellitus Typ 1. Enzephalitis; Epilepsie. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; Vitiligo; Papeln. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylase erhöht. *Selten:* Hämolytische Anämie; Immunthrombozytopenie. Sarkoidose. Hypoparathyreoidismus. Myastheniesyndrom; Guillain-Barré-Syndrom; Optikusneuritis. Uveitis. Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünndarmperforation; Zöliakie. Sklerosierende Cholangitis. SJS; lichenoide Keratose; 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.; Dysgeusie. Hypertonie. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Ausschl.; Pruritus. Arthralgie; Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Myositis; Schm. in d. Extremitäten. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. Lipase erhöht; ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Neutropenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Leukopenie. Reakt. im Zusammenhang m. e. Inf. 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. Diabetes mellitus Typ 1. Myastheniesyndrom; Enzephalitis. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss. Vaskulitis. Gastrointestinale Ulzeration. Ekzem; lichenoide Keratose; Psoriasis; Vitiligo; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. *Selten:* Hypoparathyreoidismus. Optikusneuritis. Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Dünndarmperforation. TEN; SJS. Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* Exokrine Pankreasinsuffizienz; Zöliakie. *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: 08/2024 (RCN: 000026556-DE)

DE-OBD-00098