



ÜBERBLICK ÜBER DIE STUDIE KEYNOTE-868/NRG-GY018

Studiendesign

Anti-PD-1-Studie zur unabhängigen Evaluierung der statistischen Signifikanz in den beiden Populationen mit pMMR- und dMMR-Status. Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (n = 810)

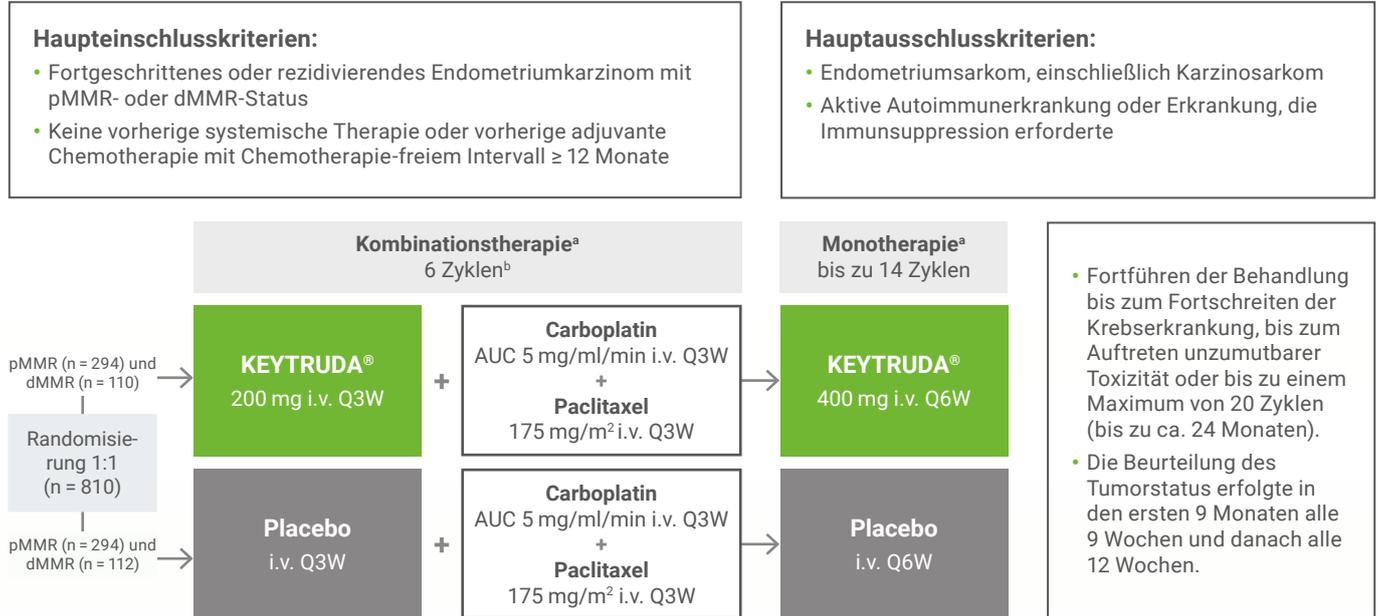


Abb. erstellt von MSD nach Fachinformation KEYTRUDA®

Stratifizierungsfaktoren: MMR-Status, ECOG-Performance-Status (0 oder 1 vs. 2), vorherige adjuvante Chemotherapie

Primärer Wirksamkeitsendpunkt: PFS^c; **sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** OS, ORR, DOR

Überlegenes progressionsfreies Überleben (PFS)^c in der pMMR- sowie dMMR-Population

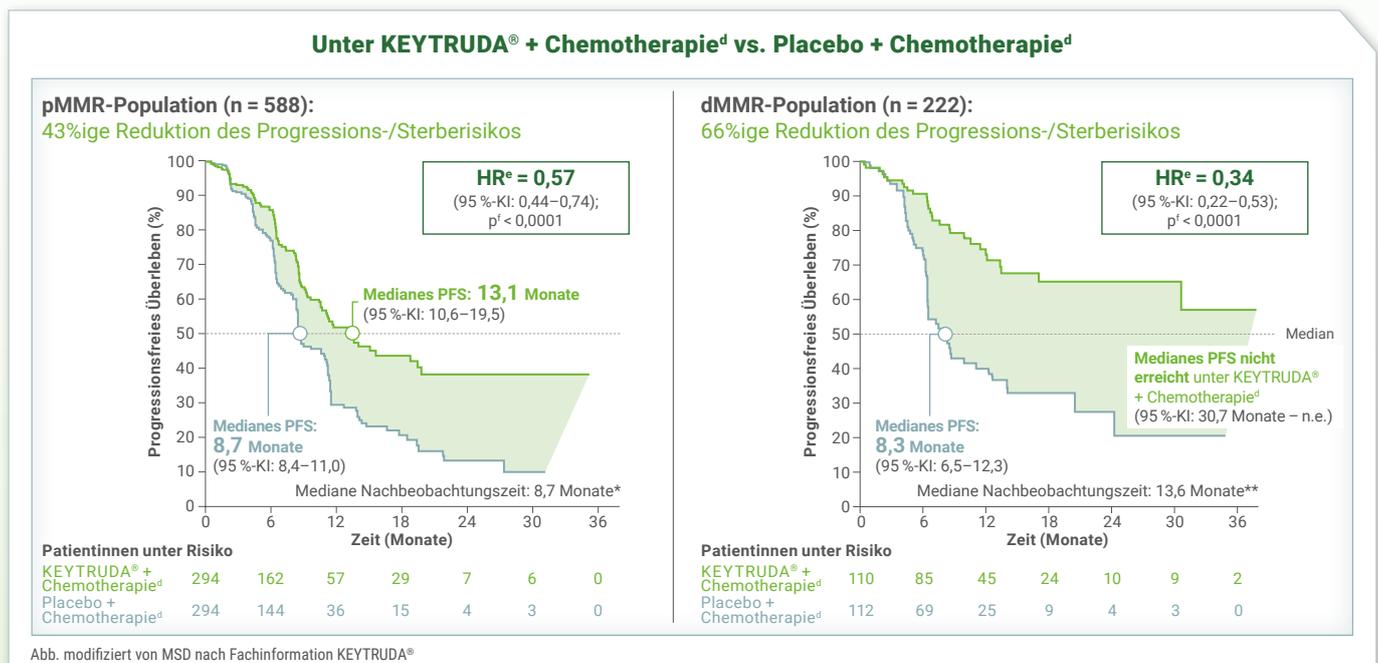


Abb. modifiziert von MSD nach Fachinformation KEYTRUDA®

Signifikant verbessertes PFS^c für Patientinnen mit pMMR- und dMMR-Tumoren





Positiver Trend beim Gesamtüberleben (OS) in der pMMR- sowie dMMR-Population

Unter KEYTRUDA® + Chemotherapie^d vs. Placebo + Chemotherapie^d, sekundärer Endpunkt, explorative Analyse

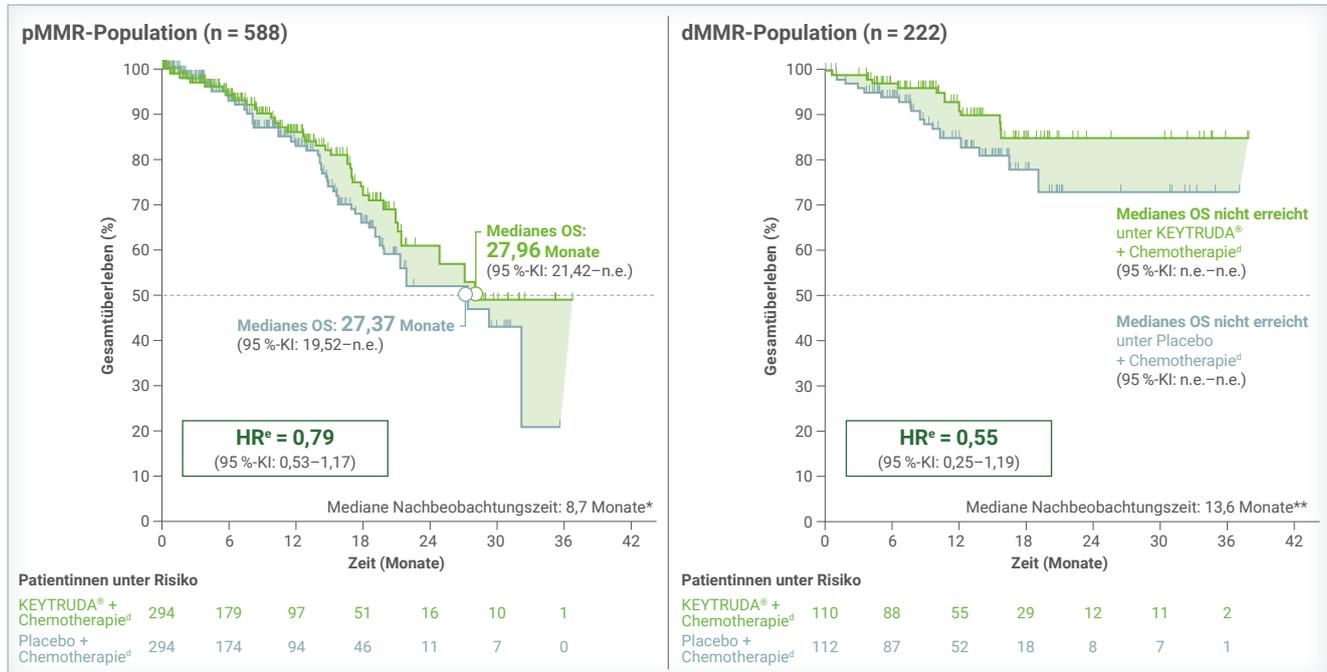


Abb. modifiziert von MSD nach Fachinformation KEYTRUDA® und 1

- Anzahl an Ereignissen: n = 45/294 (15 %) vs. n = 54/294 (18 %) in der pMMR-Population und n = 10/110 (9 %) vs. n = 17/112 (15 %) in der dMMR-Population.
- Anteil der Patientinnen, die die Studie abbrachen und eine anschließende Anti-PD-1-/PD-L1-Therapie erhielten: 19,3 % vs. 45,0 % in der pMMR-Population und 19,1 % vs. 54,5 % in der dMMR-Population.¹

Limitation: Der Wirksamkeitsendpunkt OS wurde im Rahmen der Multiplizitätskontrolle nicht formal beurteilt.

- Die Datenreife des OS betrug 16,8 % in der pMMR-Population und 12,2 % in der dMMR-Population.²

Keine neuen unerwarteten Sicherheitssignale in der KEYNOTE-868/NRG-GY018 (Sicherheitspopulation):³

unter KEYTRUDA® + Chemotherapie^d vs. Placebo + Chemotherapie^d

> pMMR-Population (n = 550):^{#,g}

- Unerwünschte Ereignisse (UE) von Grad ≥ 3 : 55,1 % (152/276) vs. 45,3 % (124/274)
- Immunvermittelte UEs und Infusionsreaktionen von Grad ≥ 3 : 3,6 % (10/276) vs. 2,6 % (7/274), darunter akute Nierenschädigung (1,8 % vs. 0,4 %), Infusionsreaktionen (1,4 % vs. 1,8 %) und Hypophysitis (0,7 % vs. 0 %)

> dMMR-Population (n = 215):^{##,h}

- UE von Grad ≥ 3 : 63,3 % (69/109) vs. 47,2 % (50/106)
- Immunvermittelte UEs und Infusionsreaktionen von Grad ≥ 3 : 8,3 % (9/109) vs. 5,7 % (6/106), darunter Infusionsreaktionen (3,7 % vs. 2,8 %), akute Nierenschädigung (1,8 % vs. 1,9 %) und Pneumonitis (1,8 % vs. 0,9 %)

* Spanne: 0,1–37,2 Monate. | ** Spanne: 0,6–39,4 Monate. | # Mediane Nachbeobachtungszeit: 7,9 Monate; Datenschnitt: 06.12.2022; pMMR-Population für die Wirksamkeitsanalyse. | ## Mediane Nachbeobachtungszeit: 12 Monate; Datenschnitt: 16.12.2022; dMMR-Population für die Wirksamkeitsanalyse. | a Die Gabe der Studienmedikation erfolgte jeweils als intravenöse Infusion an Tag 1 jedes Behandlungszyklus. | b Patientinnen mit messbarer Erkrankung, die am Ende von Zyklus 6 eine gemäß RECIST stabile Erkrankung oder ein partielles Ansprechen aufwiesen, durften nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin in Kombination mit KEYTRUDA® oder Placebo für bis zu 10 Zyklen fortsetzen. | c Bewertet vom Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 | d Carboplatin + Paclitaxel | e Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. | f Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test (im Vergleich zu einer Alpha-Grenze von 0,00116 für pMMR und 0,00207 für dMMR). | g 6 Todesfälle im KEYTRUDA® Arm und 2 im Placebo-Arm; 4 Patientinnen mit Sepsis, 2 Patientinnen mit Herzstillstand, eine Patientin mit Dünnarmverschluss und eine Patientin mit einem nicht weiter spezifizierten Todesfall. | h 1 Todesfall im KEYTRUDA® Arm und 2 im Placebo-Arm; jeweils eine Patientin mit Herzstillstand, Sepsis und Blutungen im unteren Magen-Darm-Trakt.

Pflichtangaben, Abkürzungen und Referenzen: siehe Innenseite





ABKÜRZUNGEN:

dMMR = Mismatch-Repair-Defizienz | **DOR** = Dauer des Ansprechens | **HR** = Hazard Ratio | **KI** = Konfidenzintervall | **MMR** = Mismatch Repair | **ORR** = Objektive Ansprechrates | **OS** = Gesamtüberleben | **PD-L1** = Programmierter Zelltod-Ligand 1 | **PFS** = Progressionsfreies Überleben | **pMMR** = Mismatch-Repair-Profilizienz | **Q3W** = alle 3 Wochen | **Q6W** = alle 6 Wochen | **RECIST** = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | **UE** = Unerwünschtes Ereignis

REFERENZEN:

1. Eskander RN et al. Overall Survival, Progression-Free Survival by PD-L1 Status, and Blinded Independent Central Review Results With Pembrolizumab Plus Carboplatin/Paclitaxel (CP) Versus Placebo Plus CP in Patients With Endometrial Cancer: Results From the NRG GY018 Trial. Oral presentation. Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting 2024. Abstract #338166.
2. Data on file. Unveröffentlichte Daten bei MSD.
3. Eskander RN, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2159–2170. Fachinformation KEYTRUDA®, Stand Oktober 2024.

Bitte lesen Sie vor Verordnung die Fachinformation von KEYTRUDA®.



KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.: Arznei. wirts. Bestandt.:** 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinderhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Kdm. 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. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. In Komb. m. Platin-basierter Chemother. zur neoadjuvanten u. anschließend als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. resezierbaren nicht-kleinzelligen 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 Erstlini-enbehandl. d. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemtrexod u. Platin-Chemotherapie zur Erstlini-enbehandl. d. metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlini-enbehandl. d. metastasierenden platteneithelialen 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. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autogenen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangegang. Ther., wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. In Komb. m. Entfortumab Vedotin zur Erstlini-enbehandl. 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 Erstlini-enbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Platteneithelkarzinoms 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 Erstlini-enbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. In Komb. m. Lenvatinib zur Erstlini-enbehandl. 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 Erstlini-enbehandl. 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. biliräres Karzinom m. e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach mind. e. vorherigen Ther. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierter Chemother. zur Erstlini-enbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden Ösophaguskarzinoms b. Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). In Komb. m. Chemother. zur neoadjuvanten u. ansl. 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. Carboplatin u. Paclitaxel zur Erstlini-enbehandl. d. primär fortgeschrittenen od. rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erw., die für e. system. Ther. geeignet sind. 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. Radiochemother. (perkutane Strahlenther., gefolgt von e. Brachyther.) zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erw., die keine vorherige definitive Ther. erhalten haben. 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-basierter Chemother. zur Erstlini-enbehandl. 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 Erstlini-enbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden bilirären Karzinoms (BTC) bei Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. m. Immunsuppressiva (einschl. Pat. m. solidem Organtransplantat od. allo-HSZT). **Zusätzl. b. klass. HL- b. allo-HSZT bei klass. HL** nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebervenenverschlusskrankheit als Komplik. beobachtet). Pat. m. schwerer od. lebensbedroh. immunvern. 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, Schlaflosigkeit, Schwindelgef., periph. Neuropathie, Lethargie, Dysgeusie, Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis, Mundtrockenheit, 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; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Leuko-penie; Immnthrombozytopenie; Eosinophilie, Sarkoidose, Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Myastheniesyndrom; Epilepsie, Uveitis, Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis, Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration, Psoriasis; lichenoid Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. **Tendosynovitis, Nephritis, Amylase** erhöht. **Selten:** Hämolyt. Anämie, hämophagozytische Lymphohistiozytose; isolierte aplast. Anämie, Hypoparathyreo-dismus, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, Myelitis; Optikusneuritis; Meningitis (aseptisch), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Vaskulitis, Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünndarmperforation; Zöliakie, Sklerosierende Cholangitis, SJS; Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe. **Sjögren-Syndrom. Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. **In Komb. m. Chemother. od. Radiochemother.: Sehr häufig:** Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie; vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Periphere Neuropathie; Kopfschm.; Schwindelgef.; Dyspnoe; Husten, Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopezie; Pruritus; Aussch. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie, Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber; Ödeme. **ALT** erhöht; **AST** erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie, Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie, Reakt. im Zusammen-hang m. e. Inf. Nebenniereninsuff.; Hyperthyreose; Thyreoiditis, Hyponatriämie; Hypokalzämie, Dysgeusie; Lethargie, Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Gastritis; Mundtrockenheit, Hepatitis, Schwere Hautreakt.; Dermatitis; Erythem; trock. Haut; akneiforme Dermatitis; Ekzem, Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis, Akutes Nierenvers. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Bilirubin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie. **Gelegentl.:** Hämolytische Anämie, Eosinophilie, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, Enzephalitis; Epilepsie, Uveitis, Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis, Vaskulitis, Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration, Psoriasis, lichenoid Keratose; Vitiligo; Papeln, Tendosynovitis, Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis, Amylase erhöht. **Selten:** Immnthrombozytopenie, Sarkoidose, Hypoparathyreoismus, Myastheniesyndrom; Guillain-Barré-Syndrom; Optikus-neuritis; Meningitis (aseptisch), Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünndarmperforation; Zöliakie, Sklerosierende Cholangitis, SJS, Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe. **Sjögren-Syndrom. Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. **In Komb. m. Chemother. od. Radiochemother.: Sehr häufig:** Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie; vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Periphere Neuropathie; Kopfschm.; Schwindelgef.; Dyspnoe; Husten, Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopezie; Pruritus; Aussch. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie, Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber; Ödeme. **ALT** erhöht; **AST** erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie, Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie, Reakt. im Zusammen-hang m. e. Inf. Nebenniereninsuff.; Hyperthyreose; Thyreoiditis, Hyponatriämie; Hypokalzämie, Dysgeusie; Lethargie, Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Gastritis; Mundtrockenheit, Hepatitis, Schwere Hautreakt.; Dermatitis; Erythem; trock. Haut; akneiforme Dermatitis; Ekzem, Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis, Akutes Nierenvers. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Bilirubin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie. **Gelegentl.:** Hämolytische Anämie, Eosinophilie, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, Enzephalitis; Epilepsie, Uveitis, Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis, Vaskulitis, Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration, Psoriasis, lichenoid Keratose; Vitiligo; Papeln, Tendosynovitis, Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis, Amylase erhöht. **Selten:** Immnthrombozytopenie, Sarkoidose, Hypoparathyreoismus, Myastheniesyndrom; Guillain-Barré-Syndrom; Optikus-neuritis; Meningitis (aseptisch), Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünndarmperforation; Zöliakie, Sklerosierende Cholangitis, SJS, Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe. **Sjögren-Syndrom. 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, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de

Stand: 10/2024 (RCN: 000026493-DE; 000026604-DE)



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



KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD