

Medienmitteilung

Swissmedic erteilt MSD die Zulassung für KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Kombination mit Chemotherapie für Patient:innen mit lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, deren Tumore PD-L1 (CPS ≥10) exprimieren¹

Erste Zulassung von KEYTRUDA® für die Behandlung von Brustkrebs

Luzern, 1.04.2022 - MSD Merck Sharp & Dohme gibt bekannt, dass Swissmedic eine weitere Zulassung für MSD's Anti-PD-1-Therapie KEYTRUDA® erteilt hat.¹ Gemäss der neuen Indikation ist KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie* in der Schweiz zur Behandlung von Patient:innen mit lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC), deren Tumore PD-L1 (CPS ≥10) exprimieren und die keine vorherige Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung erhalten haben, zugelassen.¹ KEYTRUDA® ist in dieser Indikation gemäss ESMO- und NCCN-Guidelines als Erstlinientherapie empfohlen.^{2,3} Diese neue Zulassung von KEYTRUDA® für die Behandlung von Brustkrebs freut MSD besonders, vor allem weil es nur wenige zielgerichtete Therapien für TNBC gibt.¹

**Paclitaxel (Pac), nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin*

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der KEYNOTE-355⁴, einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 847 Patienten mit lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, ohne Vorbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung mit Chemotherapie.⁴ Die Patienten wurden randomisiert (2:1), um Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie* oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie* über eine intravenöse Infusion zu erhalten.⁴ Die in der Studie definierten primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).⁴ Die sekundären Endpunkte waren ORR, DOR, DCR und Sicherheit.^{4,5} In der Studie hatten 38% der Patientinnen Tumore, die PD-L1 mit CPS ≥10 exprimierten.⁴

KEYTRUDA® plus Chemotherapie* führte in der KEYNOTE-355 bei Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC (CPS ≥ 10) zu statistisch signifikanten, klinisch bedeutsamen Verbesserungen gegenüber Placebo plus Chemotherapie*.⁴⁻⁶

- KEYTRUDA® plus Chemotherapie* **reduzierte das Progressions- und Sterberisiko** signifikant um 34% (HR=0.66 [95% KI 0.50-0.88]; p=0.0018), im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie*, bei Patientinnen mit Tumorstatus PD-L1 (CPS ≥10).^{5,6}
- Die Kombination von KEYTRUDA® mit Chemotherapie* zeigte einen statistisch **signifikanten Überlebensvorteil**.⁵ Die Reduktion des Sterberisikos betrug 27% (HR=0.73 [95% KI 0.55-0.95]; p=0.0093), unter KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie* vs. Placebo plus Chemotherapie*.⁵

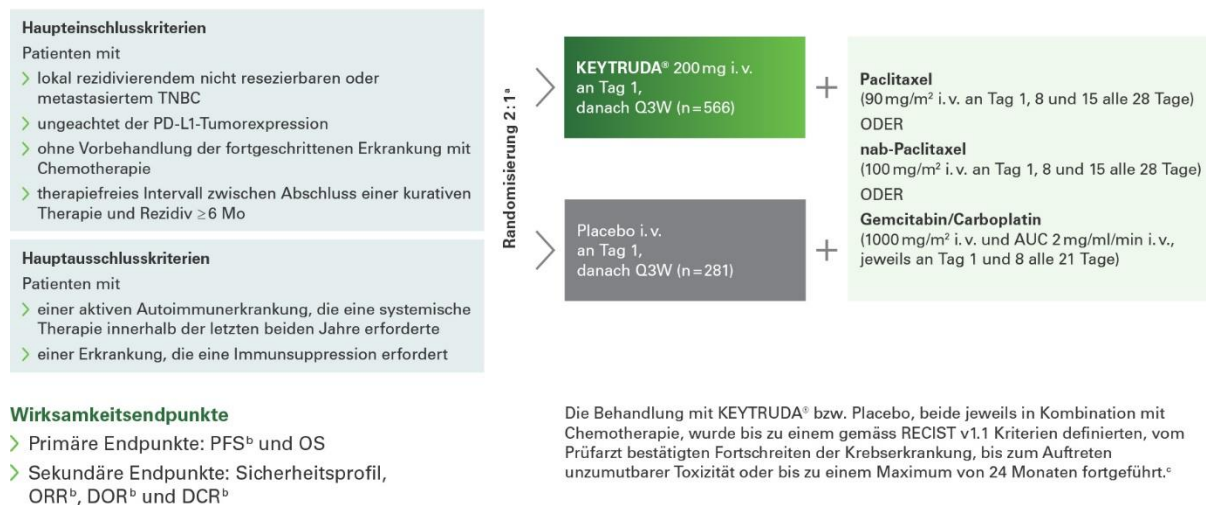
- Bei Patienten, die KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie* erhielten, betrug die Objektive Ansprechrate (**ORR**) 53% (95% KI 46-60), mit einer kompletten Ansprechrate von 17% und einer partiellen Ansprechrate von 36%.⁶ Bei Patienten, die mit Placebo plus Chemotherapie* behandelt wurden, lag die ORR bei 41% (95% KI 31-50), mit einer kompletten Ansprechrate von 14% und einer partiellen Ansprechrate von 27%.⁶
- Die mediane Dauer des Ansprechens (**DOR**) betrug 12.8 Monate mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie* gegenüber 7.3 Monaten mit Placebo plus Chemotherapie*.⁶
- Das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Profilen der einzelnen Arzneimittel.⁴ Durch die Kombination kam es zu keinen neuen unerwünschten Ereignissen.^{4,*}

Studiendesign der KEYNOTE-355⁴

KEYNOTE-355⁴ ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 847 Patienten.⁴ Untersucht wurde KEYTRUDA® plus Chemotherapie* im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie* als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC.⁴

KEYNOTE-355: Studiendesign

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie bei Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC



a. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin und Carboplatin), PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 1 vs. < 1) und neoadjuvanter Vorbehandlung mit derselben Chemotherapeutika-Wirkstoffklasse («ja» vs. «nein»). b. Bewertet mittels BICR gemäss RECIST v1.1-Kriterien. c. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte in den Wochen 8, 16 und 24, danach alle 9 Wochen im ersten Jahr, im Anschluss daran alle 12 Wochen. Die Chemotherapie konnte entsprechend des Behandlungsstandards fortgesetzt werden. Die Behandlung mit KEYTRUDA® konnte, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte, bei gemäss RECIST v1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden.

Charakteristika der Studienpopulation in der KEYNOTE-355⁴

Von den 847 Patienten, die in KEYNOTE-355⁴ randomisiert wurden, hatten 323 Tumore mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10 .⁴ Die Charakteristika dieser Studienpopulation waren: mittleres Alter 53 Jahre (Spanne 44 bis 63 Jahre); 81% waren jünger als 65 Jahre; 20% waren asiatisch, 4% afroamerikanisch und 70% kaukasisch; 61% hatten einen ECOG-Status von 0 und 39% von 1; 66%

waren postmenopausal; 31% hatten de novo-Metastasen und 22% hatten ein krankheitsfreies Intervall von <12 Monaten.⁴

Sicherheit in der KEYNOTE-355⁴

Die **häufigsten unerwünschten Ereignisse** aller Grade, die bei $\geq 20\%$ der Patienten, in einem der Behandlungsarme auftraten, waren: Anämie (49%), Neutropenie (41%), Übelkeit (39%), Alopezie (33%), Müdigkeit (28%), verminderte Neutrophilenzahl (22%) sowie erhöhte Alanin-Aminotransferase (20%).⁴ Die **häufigsten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse**, die bei ≥ 10 Patienten unter KEYTRUDA® plus Chemotherapie* beobachtet wurden, waren Hypothyreose, Hyperthyreose, Pneumonitis, Kolitis und schwere Hautreaktionen.⁴

Dosisintervall von KEYTRUDA® und den möglichen Chemotherapiepartnern* gemäss KEYNOTE-355⁴

Vor der Behandlung des TNBC mit KEYTRUDA® plus Chemotherapie* ist ein PD-L1-Test notwendig, um festzustellen, ob diese Therapieoption in Frage kommt.^{1,7}

Die empfohlene KEYTRUDA®-Dosis für erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem TNBC beträgt 200 mg alle 3 Wochen, verabreicht vor einer Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monaten.¹ In Kombination mit KEYTRUDA® wird entweder nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder Paclitaxel 90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder Gemcitabin 1000 mg/m² plus Carboplatin AUC 2 mg/ml/min an den Tagen 1 und 8 alle 21 Tage als intravenöse Infusion verabreicht.⁴

Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer, TNBC)

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsart bei Frauen und macht fast ein Drittel aller Krebsdiagnosen aus.⁸ In der Schweiz erkranken jährlich rund 6350 Personen an einem Mammakarzinom, ca. 10-15% von ihnen, meist jüngere Frauen, erhalten die Diagnose TNBC.^{8,9} TNBC wird auf drei Rezeptoren negativ getestet: Östrogen, Progesteron und den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2).¹⁰ TNBC gilt als aggressiver Krebs, da er schnell wächst, sich zum Zeitpunkt der Entdeckung eher ausgebreitet hat und eine höhere Rezidivrate aufweist als andere Arten von Brustkrebs.¹⁰ Die Aussichten sind im Allgemeinen nicht so gut wie bei anderen Arten von Brustkrebs.¹⁰

Über KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Pembrolizumab ist ein PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitor, der die Fähigkeit des Immunsystems verstärkt, Tumorzellen zu entdecken und zu bekämpfen. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen PD-1 und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und so die T-Lymphozyten aktiviert, wodurch sowohl Tumorzellen als auch gesunde Zellen angegriffen werden können.

MSD investiert weltweit in die Krebsforschung

MSD verfügt über das branchenweit grösste klinische Forschungsprogramm im Bereich der Immunonkologie. Derzeit laufen mehr als 1'600 Studien, in denen Pembrolizumab in einer Vielzahl von Krebsarten und Behandlungssituationen untersucht wird.¹¹ Die Forschung zielt darauf ab, die Rolle von Pembrolizumab bei verschiedenen Krebsarten zu verstehen und mehr über die Faktoren zu lernen, die die Wahrscheinlichkeit vorhersagen können, mit welcher ein Patient auf eine

Behandlung mit Pembrolizumab anspricht. Die Schweiz ist Teil dieses klinischen Forschungsprogramms mit derzeit 31 klinischen Studien in 11 verschiedenen Tumorarten (Stand 11/2021).

Abkürzungen und Begriffe

1L: Erstlinientherapie; **BICR:** Blinded Independent Central Review; **CPS:** Combined positive score*; **Cx:** Chemotherapie; **DOR:** Dauer des Ansprechens (duration of response); **DCR:** Krankheitskontrollrate (disease control rate); **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; **HR:** Hazard Ratio; **IV:** intravenös; **KI:** Konfidenzintervall; **ORR:** objektive Ansprechrage (objective response rate); **OS:** Gesamtüberleben (overall survival); **PD-L1:** Programmed death-ligand 1; **PFS:** progressionsfreies Überleben (progression-free survival); **Q3W:** Alle 3 Wochen; **RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; **TNBC:** Triple negative breast cancer; **UE:** unerwünschtes Ereignis.

*CPS ist definiert als die Anzahl der PD-L1-positiven Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtzahl der lebensfähigen Tumorzellen, multipliziert mit 100. CPS wird als numerischer Wert angegeben und beträgt maximal 100.

Referenzen

- 1 Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab), www.swissmedicinfo.ch
- 2 Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1485-1486. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
- 3 National Comprehensive Cancer Network (December 20, 2021). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, eingesehen 17.03.2022
- 4 Cortes J et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020; 396: 1817–28. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
- 5 Rugo HS, Cortes J, Cescon DW, et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Congress 2021. Abstract LBA16. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283–S1346. 10.1016/annonc/annonc741. Presented September 19, 2021.
- 6 KEYTRUDA®, EMA; Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf, eingesehen 17.03.2022.
- 7 Agilent. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manuel - Triple-Negative Breast Cancer (TNBC), https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29389_22c3_pharmdx_tnbc_interpretation_manual_kn355.pdf, eingesehen 17.03.2022.
- 8 <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/zahlen-krebs-in-der-schweiz.pdf>, eingesehen 17.03.2022
- 9 <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>, eingesehen 17.03.2022

- 10 <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>, eingesehen 17.03.2022
- 11 <https://www.clinicaltrials.gov/>, eingesehen 17.03.2022

Über MSD

Seit über 130 Jahren entwickeln wir Medikamente und Impfstoffe für viele der weltweit herausforderndsten Erkrankungen und verfolgen damit das Ziel, Leben zu retten und die Lebensqualität zu verbessern. «MSD» ist ein Handelsname von Merck & Co. Inc. mit Hauptsitz in Kenilworth, New Jersey, in den USA. Wir stellen unser Engagement für die Patientinnen und die Gesundheit der Bevölkerung unter Beweis, indem wir den Zugang zur Gesundheitsversorgung durch weitreichende Strategien, Programme und Partnerschaften verbessern. Heute ist MSD nach wie vor führend in der Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die Menschen und Tiere bedrohen. Dazu gehören Krebs und Infektionskrankheiten wie z.B. HIV, Ebola und SARS-CoV-2 sowie neu auftretende Tierkrankheiten.

Weitere Informationen finden Sie auf [msd.com](https://www.msd.com).

MSD in der Schweiz

In der Schweiz beschäftigt MSD an fünf Standorten im Kanton Luzern und Zürich rund 1'300 Mitarbeitende. An unserem Standort in Zürich, im «The Circle», betreiben wir den neu eröffneten globalen Innovations- und Entwicklungs-Hub. Unsere Haupttherapiebereiche sind Onkologie, Infektionskrankheiten, Immunologie und Diabetes. Ausserdem verfügen wir über ein breites Portfolio an Impfstoffen zur Prävention von Erkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. MSD verfügt über eines der grössten klinischen Forschungsprogramme und die Schweiz beteiligt sich mit jährlich mehr als 30 klinischen Studien. An unserem Standort in Schachen stellen wir Medikamente für weltweite klinische Studien her und betreiben ein forensisches Labor. MSD nimmt auch die lokale Verantwortung für die Gemeinschaft wahr und engagiert sich u.a. seit Jahren an den «Trendtagen Gesundheit Luzern» sowie in der Allianz Gesundheitskompetenz. Im Jahr 2022 erhielt MSD zum zehnten Mal in Folge die Auszeichnung «Top Employer Switzerland».

Für weitere Informationen besuchen Sie uns bitte auf [msd.ch](https://www.msd.ch), de.msd-animal-health.ch und folgen Sie uns auf [Twitter](#), [LinkedIn](#), [Facebook](#) und [YouTube](#).

Diese Informationen sind ausschliesslich für Medienschaffende bestimmt. MSD weist auf die werberechtlichen Bestimmungen des Arzneimittelrechtes hin, insbesondere auf das Verbot der Publikumswerbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Medienkontakt MSD Schweiz

Dr. phil. Caroline Hobi
Associate Director
Policy & Communications
caroline.hobi@msd.com | Tel. +41 76 511 93 59

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA und ihre Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.

CH-PDO-00012, 03/2022