



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung von KEYTRUDA in den Indikationen Urothel-Karzinom, Viertlinienbehandlung des refraktären oder rezidivierenden klassischen Hodgkin Lymphom (rrcHL), NSCLS und Melanom per 1. Juli 2018

1 Zulassung Swissmedic

KEYTRUDA wurde von Swissmedic erstmalig per 22. Februar 2017 mit folgenden Indikationen zugelassen:

„KEYTRUDA kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA behandelt werden.“

KEYTRUDA ist per 1. Juli 2018 von Swissmedic mit folgenden Indikationen zugelassen:

„Melanom

KEYTRUDA kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

KEYTRUDA ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben.

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA behandelt werden

Klassisches Hodgkin Lymphom

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden klassischen Hodgkin Lymphoms (rrcHL) bei Erwachsenen mit mindestens 3 Vorbehandlungen.

Urothelkarzinom

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Urothelkarzinom

Bellmunt J et al., Pembrolizuman as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma N ENGL J MED 2017;376:1015-26

Bajorin D. et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). 5.6.2017, ASCO, Abstract

KEYNOTE-045 ist eine internationale, multizentrische, open-label Phase III Studie, im Rahmen welcher Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (Rezidiv oder fortschreitend nach vorausgegangener platinbasierter Chemotherapie) in einem 1:1 Verhältnis randomisiert der Behandlung mit Pembrolizumab (200 mg, Q3W) oder Chemotherapie nach Präferenz des behandelnden Arztes (Docetaxel (75 mg/m² Körperoberfläche, Q3W), Paclitaxel (175 mg/m², Q3W), oder Vinflunin (320 mg/m², Q3W) zugewiesen wurden. Die Randomisierung wurde gemäss dem ECOG performance-status score (0 oder 1 vs. 2), der Präsenz von Lebermetastasen (ja vs. nein), der Hämoglobinkonzentration (<10 g/dL vs. ≥10 g/dL) und der Zeitspanne seit der letzten Dosis Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate) stratifiziert.

Die Behandlung wurde so lange durchgeführt bis die Krankheit fortschritt (basierend auf RECIST Kriterien), inakzeptable Toxizität auftrat, der Patient aus der Studie austreten wollte, der Prüfarzt im Interesse des Patienten beschloss die Behandlung abzusetzen oder die zweijährige Therapie mit Pembrolizumab abgeschlossen war. Patienten mit progressiver Krankheit und einem klinisch stabilen Status konnten die Therapie nach Ermessen des Arztes fortsetzen. Die Studie wurde mit 542 Patienten durchgeführt; davon wurden nach Randomisierung 270 Patienten der Behandlung mit Pembrolizumab und 272 der Chemotherapie (Intention-to-Treat Population) zugewiesen (sowie 266 bzw. 255 tatsächlich behandelt). Im Chemotherapie-Arm erhielten 84 Patienten Docetaxel, 84 Paclitaxel und 87 Vinflunin.

Das mediane Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) betrug 10.3 Monate (95% KI, 8.0 bis 11.8) im Pembrolizumab-Arm und 7.4 Monate (95% KI, 6.1 bis 8.3) im Chemotherapie-Arm. Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten betrug 43.9% (95% KI, 37.8 bis 49.9) im Pembrolizumab-Arm, im Vergleich zu 30.7% (95% KI, 25.0 bis 36.7) im Chemotherapie-Arm. Eine aktualisierte Analyse, welche beim ASCO-Kongress 2017 vorgestellt wurde, ergab ein unverändertes medianes Gesamtüberleben in den Behandlungsarmen bei einem reduzierten HR und einer erhöhten Signifikanz bezüglich des Unterschieds im Gesamtüberleben (10.3 vs. 7.4 Monate; HR, 0.70; P<0.001). Die 18-monatige Gesamtüberlebensrate betrug 36.1% im Pembrolizumab-Arm (95% KI, 30.1% bis 42.0%) und 20.5% (95% KI, 15.2% bis 25.8%) im Chemotherapie-Arm (Kaplan-Meier Schätzung).

Auch in der coprimären Patientenpopulation, die einen Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score von mindestens 10% hatte, war die Gabe von Pembrolizumab mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert als Chemotherapie (HR, 0.57; 95% KI, 0.37 bis 0.88; p=0.005). Das mediane Gesamtüberleben betrug 8.0 Monate (95% KI, 5.0 bis 12.3) im Pembrolizumab-Arm, verglichen mit 5.2 Monaten (95% KI, 4.0 bis 7.4) im Chemotherapie-Arm.

Das mediane progressionsfreie Überleben belief sich ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HR für Tod oder Krankheitsprogression 0.98 95% KI, 0.81 bis 1.19; p=0.42) auf 2.1 Monate (95% KI, 2.0 bis 2.2) im Pembrolizumab-Arm und 3.3 Monate (95% KI, 2.3 bis 3.5) im Chemotherapie-Arm. Die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate nach zwölf Monaten betrug 16.8% (95% KI, 12.3 bis 22.0) im Pembrolizumab-Arm und 6.2% (95% KI, 3.3 bis 10.2) im Chemotherapie-Arm. Bei Patienten, die einen Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score ≥10% hatten, wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied beim progressionsfreien Überleben zwischen dem Pembrolizumab- und dem Chemotherapie-Arm gefunden (HR, 0.89; 95% KI, 0.61 bis 1.28; p=0.24).

Die objektive Ansprechrates im Pembrolizumab-Arm (21.1%; 95% KI, 16.4 bis 26.5) war signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (11.4%; 95% KI, 7.9 bis 15.8) (p=0.001). Die mediane Zeit bis zum An-

sprechen betrug 2.1 Monate in beiden Gruppen. Die mediane Dauer des Ansprechens war im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht (Zeitspanne: 1.6+ bis 15.6+ Monate) und betrug 4.3 Monate (Zeitspanne: 1.4+ bis 15.4+ Monate) im Chemotherapie-Arm.

Ähnliche Ergebnisse wurden in Patienten mit einem Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score von mindestens 10% erzielt.

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten in 60.9% der Patienten im Pembrolizumab-Arm und in 90.2% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen des Grades 3 bis 5 traten seltener im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm auf (15.0% vs. 49.4% der Patienten), ebenso wie der behandlungsbedingte Therapieabbruch (5.6% vs. 11.0%). Ein mit Pembrolizumab behandelter Patient verstarb aufgrund einer behandlungsbedingten Pneumonitis. 3 weitere Todesfälle in der Pembrolizumab-Gruppe wurden durch den Investigator der Studientherapie zugeschrieben (1 Todesfall aufgrund einer Harnwegsobstruktion, 1 Todesfall aufgrund einer malignen Neoplasmaprogression und ein Todesfall unspezifischer Ursache). In der Chemotherapie-Gruppe traten behandlungsbedingten Todesfälle aufgrund einer Sepsis (2 Patienten), septischer Schock (1 Patient) und aufgrund unspezifischer Ursache (1 Patient) auf. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen unter Pembrolizumab waren Juckreiz (19.5%), Müdigkeit (13.9%) und Übelkeit (10.9%), während im Chemotherapie-Arm Haarausfall (37.6%), Müdigkeit (27.8%) und Anämie (24.7%) am häufigsten auftraten. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen des Grades 3, 4 oder 5 traten in weniger als 5% der Patienten im Pembrolizumab-Arm auf, wohingegen mehr als 5% der Patienten im Chemotherapie-Arm Neutropenie (13.3%), eine reduzierte Anzahl der Neutrophilen (12.2%), Anämie (7.8%), fiebrige Neutropenie (7.1%) und eine verminderte Anzahl weisser Blutkörperchen (5.1%) aufwiesen. Die unerwünschten Wirkungen mit einem Schweregrad von 3, 4 oder 5, welche in zwei oder mehr Patienten behandelt mit Pembrolizumab beobachtet wurden, waren Pneumonitis (2.3% der Patienten), Kolitis (1.1% der Patienten) und Nephritis (0.8% der Patienten). Die Pneumonitis war das einzige Grad 5 Ereignis und trat bei 0.4% der Patienten auf.

Medizinische Leitlinien

Die NCCN Guideline 4.2018 sieht das Folgende vor beim Urothelkarzinom:

Subsequent systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-platinum)
Participation in clinical trials of new agents is recommended.

Preferred regimen: Pembrolizumab (category 1)

Other recommended regimens: Nab-paclitaxel, Paclitaxel or docetaxel, Gemcitabine, Pemetrexed

Alternative preferred regimens: Atezolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab

Useful in certain circumstances based on prior medical therapy: Ifosfamide, Methotrexate, Ifosfamid/Doxorubicin/Gemcitabine, Gemcitabine/Paclitaxel, Gemcitabine/Cisplatin, DDMVAC with growth factor support

Diverse in der Guideline vorgeschlagenen Präparate haben für die Indikation der Zweitlinienbehandlung des Urothelkarzinoms keine Zulassung in der Schweiz oder sind zum Teil in der Schweiz noch gar nicht zugelassen. Die Arzneimittel werden somit off-label eingesetzt.

Gemäss den ESMO-Guidelines (Bellmunt J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 2014: 40-8) ist Vinflunin das einzige Präparat, das in einer randomisierten Phase III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom nach der Erstlinienbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie gegenüber BSC getestet wurde. Dabei handelt es sich um ein 3. Generation Vinca-Alkaloid.

Vinflunin wurde 2009 unter dem Namen JAVLOR von der EMEA zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Übergangszellkarzinoms nach dem Versagen einer Erstlinienbehandlung (MVAC oder Gemcitabin/Cisplatin). Für die Zweitlinienbehandlung ist Vinflunin bis dato die einzige in Europa zugelassene Chemotherapie in dieser Indikation. In der Schweiz ist JAVLOR bis dato nicht zugelassen.

Management of Metastatic Disease

Cisplatin-based combination chemotherapy (e.g. MVAC, GC, HDMVAC, PCG)

Progression < 12 months: Second line chemotherapy

1. Vinflunine, 2. Taxane based, 3. Clinical trial

Progression > 12 months

1. Platinum based rechallenge

Progression and PS ≤ 2 + Poor renal function (see below)

Patients with poor comorbid status or impaired renal function "unfit":

Carboplatin-based regimens or single-agents: taxane, gemcitabine

PS ≤ 2 + Poor renal function: Cinical trial or Best Supportive Care

Onkologie 2018 nennt bereits die Checkpoint-Inhibitoren:

2nd-line-Tx: Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab (alle zugelassen für 2nd-line Urothel-Ka. nach Versagen platinhaltiger Vor-Tx) zeigen Ansprechraten von 13–21 % bei geringerer Tox. als CTx. Pembrolizumab erzielt 2,9 Mon. ÜL-Vorteil gegenüber 2nd-line CTx bei gleichem PFS. Weitere Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Avelumab, Durvalumab wurden untersucht (Stand 11/2017: nicht zugelassen). Vinflunin erzielt ÜL-Vorteil von 2,6 Mon. gegenüber BSC in der „eligible population“.

Uptodate (Bellmunt J. et al.

Zweitlinien Chemotherapie: Obwohl eine signifikante Anzahl an Patienten ein objektives Ansprechen in der Erstlinienbehandlung haben, zeigen einige dennoch einen Progress. Die Chemotherapie der Zweitlinienbehandlung ist indiziert für Patienten, bei welchen eine Immuntherapie nicht in Frage kommt und für jene, bei welchen es während oder nach der Immuntherapie zu einem Progress kam.

Die folgenden Zytostatika weisen laut Literatur und Leitlinien klinische Aktivität bei Patienten nach einer Progression auf: Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) oder Gemcitabin plus Cisplatin (GC). Die weiterhin in Leitlinien empfohlene Chemotherapie Zweitlinienbehandlung beinhaltet Pemetrexed, Vinflunin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid und Oxaliplatin oder eine Wiederholung der platinbasierten Erstlinientherapie. Obwohl diese Arzneimittel ebenfalls kombiniert werden, wird kein Regime als Standard Zweitlinienbehandlung erachtet. Keines dieser Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen ist in der Schweiz speziell zugelassen für Patienten beim metastasierten Urothelkarzinom.

Vergleichende Wirksamkeit vs. Standardtherapien

In der Studie KEYNOTE-045 wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pembrolizumab im direkten Vergleich mit drei Chemotherapien in einer Phase III-Studie getestet. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Pembrolizumab zu einem längeren medianen OS führt als die Therapie mit den Chemotherapien. Auch die Ansprechraten waren unter Pembrolizumab signifikant höher und Pembrolizumab war besser verträglich. Einzig beim PFS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber das ist bei Immuntherapien häufig zu beobachten.

Es besteht ein bisher ungedeckter medizinischer Bedarf in der Zweitlinienbehandlung des Urothelkarzinoms in der Schweiz, zumal bisher noch keine Therapie in dieser Indikation zugelassen ist.

Viertlinienbehandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms (rrcHL)

Chen R. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2017;35:

KEYNOTE-087 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02453594) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie von Pembrolizumab in drei Kohorten von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, definiert auf Grundlage der Lymphom-Progression nach (1) autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und anschliessender Brentuximab Vedotin (BV) Therapie; (2) Salvage-Chemotherapie und BV, und daher ohne ASCT aufgrund von Chemoresistenz; und (3) ASCT, aber ohne BV nach der Transplantation. Patienten in Kohorte 3 konnten BV als Teil der Primärbehandlung oder als Salvage-Therapie erhalten oder konnten BV-naiv sein.

Insgesamt wurden 210 Patienten rekrutiert und behandelt, davon 69 Patienten in Kohorte 1, 81 Patienten in Kohorte 2 und 60 Patienten in Kohorte 3

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen ohne Prämedikation für maximal 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder wenn der Prüfarzt, im Interesse des Patienten beschloss, dass dieser die Studienteilnahme beenden soll.

Pembrolizumab zeigte eine klinische Aktivität in vorbehandelten Patienten mit rrcHL, wobei die meisten Ansprech-Inzidenzen bei der ersten Krankheitsbeurteilung beobachtet wurden. Die Ansprechraten

über alle Kohorten hinweg lagen bei 69.0% (95% KI, 62.3% bis 75.2%) mit folgenden Verteilungen über die jeweiligen Kohorten (Kohorte 1: 73.9% (95% KI, 61.9% bis 83.7%); Kohorte 2: 64.2% (95% KI, 52.8% bis 74.6%); Kohorte 3: 70.0% (95% KI, 56.8% bis 81.2%)). Die komplette Remissionsrate lag bei 22.4%.

Hohe Ansprechraten wurden mit Pembrolizumab auch in der chemoresistenten Patientenpopulation erreicht, von denen bekannt ist, dass sie eine schlechte Prognose und wenige verfügbare therapeutische Optionen haben. Pembrolizumab zeigte ausserdem eine hohe Ansprechrate (71.4%) bei Patienten, die bisher kein BV erhielten.

Zum Zeitpunkt der Analyse war die mediane Ansprechdauer in allen Kohorten noch nicht erreicht. Nach 6 Monaten betrug die Überlebensrate 99.5% und das progressionsfreie Überleben lag bei 72.4%. 75.6% aller Patienten zeigten nach 6 Monaten ein Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab.

Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht und nur vier Todesfälle wurden insgesamt verzeichnet.

Die Überlebensrate und das progressionsfreie Überleben lagen nach 9-Monaten bei jeweils 97.5% und 63.4%.

Bei einem Median von 13 Behandlungszyklen waren die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen Hypothyreose (12.4%) und Pyrexie (10.5%). Die häufigsten Grad 3/4 unerwünschten Wirkungen waren Neutropenie (2.4%), Dyspnoe (1%) und Durchfall (1%). Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen (Ereignisse mit potentiell wirkstoffbedingten immunologischen Ursachen unabhängig von der Behandlungsattribution) und infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 60 Patienten (28.6%) festgestellt, davon trat am häufigsten eine Hypothyreose (13.8%) auf. 9 Patienten (4.3%) beendeten die Therapie aufgrund von TRAEs (Myokarditis, Myelitis, Myositis, Pneumonitis, infusionsbedingte Reaktionen, *Zytokin-Freisetzungssyndrom*) und 26 Patienten (12.4%) hatten TRAEs, welche zu einem Behandlungsunterbruch führten. Zwei Patienten starben als Folge von septischem Schock und akuter Graft-Versus-Host-Krankheit. Keiner dieser Todesfälle wurde als behandlungsbezogen betrachtet.

Medizinische Leitlinien

In den 2018 aktualisierten ESMO-Leitlinien (Eichenauer D. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2018 Ann Oncol; Supplement 0): iv1–iv11) wird KEYTRUDA in der vierten Behandlungslinie als neue Behandlungsoption aufgeführt:

Antibodies targeting the programmed cell death protein 1 (PD-1) represent another novel treatment option for patients with multiple relapses. Early-phase studies evaluating anti-PD-1 antibodies have shown high response rates and durable remissions in a relevant proportion of patients with disease recurrence after HDCT followed by ASCT and brentuximab vedotin therapy [III, B]. On the basis of these results, the anti-PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab were approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of such patients. Allogeneic stem cell transplantation represents a potentially curative treatment option for patients failing HDCT and ASCT.

This approach should be considered and discussed in young, chemosensitive patients in good general condition after careful evaluation of the risk–benefit ratio [III, C].

S3-Leitlinie (Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 10, Februar 2013, AWMF Registernummer: 018/029OL) erwähnt die KEYTRUDA-Behandlung noch nicht. Bei Patienten mit Rezidiv nach zwei Zyklen Chemotherapie und Bestrahlung im frühen Stadium und Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung können alternativ mit intensiver, konventioneller Chemotherapie (z.B. BEACOPP eskaliert für Patienten unter 60) und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden (Empfehlungsgrad 0). Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit einer palliativen Antikörpertherapie mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Dies gilt insbesondere für mehrfach rezidierte Patienten. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in klinische Studien (Empfehlungsgrad A).

Uptodate (LaCasce A. et al. sieht für Patienten mit einem zweiten oder späteren Rückfall oder bei einem Rückfall bei Patienten nach einer autologen Stammzelltherapie eine Behandlung mit Brentuximab vedotin, einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (Nivolumab, Pembrolizumab), einer allogenen HCT und den Einschluss in klinischen Studien vor. Für die Wahl der entsprechenden Therapie sollen das Krankheitsstempo, vorherige Therapien, Komorbiditäten, Behandlungstoxizitäten und Patienten/Arztpräferenzen berücksichtigt werden.

Vergleichende Wirksamkeit

Mit der Studie KEYNOTE-087 wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Pembrolizumab für die Therapie des refraktären oder rezidiven klassischen Hodgkin-Lymphoms nach drei Vorbehandlungen getestet. Aufgrund der Studiendaten kann zum Überleben noch keine Aussage gemacht werden. Die Ansprechrate lag bei 69% (64.2% bis 73.9%) und nach 6 Monaten Therapie lag das PFS bei 72.4%. Die häufigsten Grad 3/4 unerwünschten Wirkungen waren Neutropenie, Dyspnoe und Durchfall. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen und infusionsbedingte Reaktionen wurden ebenfalls festgestellt, 9 Patienten (4.3%) beendeten die Therapie aufgrund von TRAEs und 26 Patienten (12.4%) hatten TRAEs, welche zu einem Behandlungsunterbruch führten. Zwei Patienten starben als Folge von septischem Schock und akuter Graft-Versus-Host-Krankheit. Keiner dieser Todesfälle wurde als behandlungsbezogen betrachtet.

KEYTRUDA wurde in dieser Indikation per 21.12.2017 von Swissmedic zugelassen aufgrund der Keynote-087-Studie. Der finale Studienbericht zu Keynote-087 wird im Frühling 2021 erwartet.

2L Melanom

Studie 1: Keynote-002

Ribas et al., Lancet Oncol 2018 Aug; 16(8): 908-18

Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial

Für die ausführliche Zusammenfassung dieser Studie sei auf die Verfügung vom 17. September 2015 (befristete Neuaufnahme 2L Melanom) verwiesen.

Hamid O. et al.; Eur J Cancer. 2017 Nov;86:37-45

Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma.

Design: Randomisierte dreiarmlige Phase-II-Studie, in welcher Patienten nach einer dokumentierten Tumorprogression nach zwei oder mehr Ipilimumab-Dosen, vorgängig BRAF- oder MEK-Inhibitoren oder beides erhalten hatten, sofern sie BRAF-positiv waren.

Patienten: 540 Patienten wurden randomisiert in 3 gleich grosse Gruppen eingeteilt.

Intervention: 1:1:1; entweder Pembrolizumab 2 mg/kg KG q3w oder Pembrolizumab 10 mg/kg KG q3w oder Chemotherapie nach Wahl des Studienarztes (Carboplatin (eliminiert mit Protokoll des Amendment eins), Carboplatin plus Paclitaxel, Dacarbazine, Paclitaxel oder Temozolomid)

PFS und OS nach Follow-up von 28 Monaten:

	Ribas et al.	Follow-up 28 Mte (Hamid O. et al)							
	PFS	PFS				OS			
	6 Monats-Rate	24 Monats-Rate	95% CI	HR (95% CI)	Monate	95% CI	HR (95% CI)	24 Monats-Rate	
Pembrolizumab 2 mg/kg KG q3w	34.00%	16.00%	10.9-22.1	0.58 (0.46-0.73) p < 0.0001	13.4	11.0-16.4	0.86 (0.67-1.10) p = 0.1173	36%	
Pembrolizumab 10 mg/kg KG q3w	38.00%	22.00%	16.1-28.3	0.47 (0.37- 0.60) p < 0.0001	14.7	11.3-19.5	0.74 (0.57-0.96) p= 0.0106	38%	
Chemotherapie gem. Studienarzt	16.00%	0.60%	0.1-3.2		11	8.9-13.8		30%	

Sicherheit / Verträglichkeit

Nebenwirkungen der Grade I-II waren sowohl in den Pembrolizumab-Armen als auch der Chemotherapie-Gruppe in einer ähnlichen Häufigkeit aufgetreten. Nebenwirkungen der Grade III-IV wurden im Chemotherapie-Arm bei 26.3% der Patienten verzeichnet gegenüber 13.5% (2 mg/kg KG) bzw. 16.2% (10 mg/kg KG) in den Pembrolizumab-Gruppen. In der Chemotherapie-Gruppe traten die klassischen Nebenwirkungen der Zytostatika wie z.B. Nausea, Alopezie, Erbrechen wesentlich häufiger auf. In den Pembrolizumab-Gruppen zeigte sich insbesondere das für Checkpoint-Inhibitoren einzigartige Spektrum an immunbedingten Ereignissen häufiger, wie z.B. Hypo- oder Hyperthyreose oder Pneumonie.

1L Melanom

Studie 2: Keynote-006

Robert C, et al. N Engl J Med 2015;372:2521-32

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEY-NOTE-006).

Für die ausführliche Zusammenfassung dieser Studie sei auf die Verfügung vom 15. April 2016 (befristete Neuaufnahme 1L Melanom) verwiesen.

Update Follow-up 22.9 Monate

Schachter J, et al. Lancet 2017 Oct 21, 390(10105): 1853-1862

Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).

Update median Follow-up 33.9 Monate

Robert c, et al., Long-Term Outcomes in Patients with Ipilimumab-naïve advanced Melanoma in the Phase 3 KEYNOTE-006 study who completed Pembrolizumab treatment. Presented ad ASCO Annual Meeting 2017

Design: multizentrische, openlabel randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde in Therapie-naiven und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch in Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie untersucht.

Patienten: Es wurden 834 Patienten in die Studie eingeschlossen

Intervention: 1:1:1, entweder Pembrolizumab 10 mg/kg q2w oder q3w oder 4 Dosen von Ipilimumab (3 mg/kg q3w)

Zusammenfassung PFS und OS

	Robert C, N Engl J Med 2015		Follow -up 22.9 Mte				Follow -up 33.9 Mte			
	PFS		PFS		OS		PFS		OS	
	6 Monats-Rate	12-Monats-Rate	Monate	24 Monats-Rate	Monate	24 Monats-Rate	Monate	33-Monats-Rate	Monate	33-Monats-Rate
Pembrolizumab 10 mg/kg KG q2w	43.70%	74.10%	5.6	31%	N/A	55%	8.3	31%	32.3	50%
Pembrolizumab 10 mg/kg KG q3w	46.40%	68.40%	4.1	28%	N/A	55%				
Ipilimumab 4 Dosen 3 mg/kg KG q3w	26.50%	58.20%	2.8	14%	16 Mte	43%	3.3	14%	15.9	39%
							HR (95% CI)	0.56 (0.47-0.67)	HR Tod 95% CI	0.7 (0.58-0.86)

Sicherheit/Verträglichkeit

Im Pembrolizumab-Arm litten insgesamt 79% aller Probanden an Nebenwirkungen gegenüber 74% in der Ipilimumab-Gruppe. UAW der Grade III-IV wurden bei 17% der mit Pembrolizumab behandelten Patienten verzeichnet gegenüber 19% im Ipilimumab-Arm. Die immunbedingten Ereignisse traten bei 26% im Pembrolizumab-Arm auf, in der Ipilimumab-Gruppe litten 19% darunter.

Medizinische Leitlinien

In der Schweiz liegen keine spezifischen Leitlinien für die Therapie des Melanom vor.

Folgende Präparate sind für die Behandlung des bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen zugelassen (Stand April 2018):

Wirkstoff	Indikation (Auswahl)	Limitation Melanom
Cisplatin	Kombinationstherapie bei metastasierendem Hodenkarzinom, metastasierendem Ovarialkarzinom, Plattenepithelkarzinom im ORL-Bereich nach Resektion und/oder Strahlentherapie, Osteosarkom und kleinzelligem oder nichtkleinzelligem Lungenkarzinom in Ergänzung zur Operation oder Strahlentherapie. Eine palliative Therapie mit Cisplatin ist als Mono- oder Kombinationstherapie bei Zervixkarzinom, Prostatakarzinom, Ösophaguskarzinom, Lymphomen, Sarkomen und malignem Melanom angezeigt, wenn andere Therapiemöglichkeiten nicht in Frage kommen.	
Yerovy Ipilimumab	Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen.	Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. Die maximale Dosierung beträgt 3mg/kg Körpergewicht. Es werden maximal 4 Dosen YERVOY 3mg/kg vergütet. Eine Reinduktionsbehandlung mit YERVOY wird nicht rückerstattet. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
Opdivo Nivolumab	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) OPDIVO ist für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie indiziert. Melanom OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	Befristete Limitation bis 31.03.2021 Melanom Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Die maximale Dosierung beträgt 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Patienten können bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Befristete Limitation bis 31.05.2018 Melanom In Kombination mit YERVOY für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen wie folgt: Kombinationstherapiephase: YERVOY in einer Dosierung von maximal 3mg/kg Körpergewicht kombiniert mit OPDIVO in einer Dosierung von maximal 1mg/kg alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen. Für die Kombinationstherapiephase vergütet die Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jeden Patienten, dem Krankenversicherer Fr. 2690.17 pro nachweislich verabreichtem Kombinationszyklus. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung erfolgen. In einer an die Kombinationsphase anschliessenden Monotherapie ist OPDIVO in einer Dosierung von maximal 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen zu verabreichen.
Wirkstoff	Indikation (Auswahl)	Limitation Melanom
Keytruda Pembrolizumab	Melanom Keytruda kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Keytruda ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumour proportion score (TPS) ≥50% exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben. Keytruda ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS ≥1% exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit Keytruda behandelt werden.	Befristete Limitation bis 30.06.2018 Melanom Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen. Die Dosierung beträgt 200 mg alle drei Wochen. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Die S3-Leitlinie aus Deutschland von 2016 sieht Pembrolizumab als Therapieoption bei nichtresezierbaren Metastasen (Immuntherapie Status IV) mit einem Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1b: *Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen.*

In den ESMO-Guidelines von 2015 werden die PD-1-Antikörper (Pembrolizumab und Nivolumab) als Behandlungsoption beim Melanom mit Status IV empfohlen.

In den NCCN-Leitlinien von Februar 2018 ist Pembrolizumab aufgeführt: *Metastasierendes oder nicht resezierbares Melanom*

- Immunotherapie: Anti-PD-1-Monotherapie (**Pembrolizumab**, Nivolumab, Nivolumab/Ipilimumab)
 - Targeted Therapie, falls BRAF V600 aktivierende Mutation; bevorzugt, sofern frühe Reaktion klinisch erforderlich (Kombinationstherapie): Darafenib/Trametinib, Vemurafenib/Cobimetinib
- Krankheitsprogression oder maximaler klinischer Nutzen von BRAF gezielter Therapie
- Anti-PD-1-Monotherapie (**Pembrolizumab**, Nivolumab, Nivolumab/Ipilimumab)
 - Targeted Therapie falls BRAF V600 aktivierende Mutation (Kombinationstherapie): Darafenib/Trametinib, Vemurafenib/Cobimetinib
 - Ipilimumab
 - Hochdosis IL-2
 - Zytotoxische Agentien
 - Imatinib für Tumore mit aktiven KIT-Mutationen
 - Berücksichtigung Best Supportive Care bei schlechtem Ansprechen (Palliative Care)

In allen konsultierten Leitlinien wird Pembrolizumab zeitgleich mit Nivolumab, dem zweiten PD-1-Antikörper, genannt.

Vergleichende Wirksamkeit

Die PD-1-Antikörper werden in den gängigen Guidelines zur 1L Behandlung des Melanoms geführt. In der pivotalen Studie wurde Pembrolizumab mit dem Standard of Care (SoC) Chemotherapie nach Wahl des Studienarztes (Carboplatin (eliminiert mit Protokoll des Amendment eins), Carboplatin plus Paclitaxel, Dacarbazine, Paclitaxel oder Temozolomid)) verglichen. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben konnten bessere Daten für Pembrolizumab gegenüber dem SoC gezeigt werden.

In der 2L Behandlung konnten ebenfalls bessere Daten für Pembrolizumab bei mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten gegenüber der Chemotherapie gezeigt werden.

1L NSCLC

Studie 1: Keynote-024

Reck M. et al, N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375(19): 1823-1833

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

Brahmer et al, Lancet Oncol 2017 Dec 18(12):1600-1609

Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial.

Design: Internationale, randomisierte openlabel Phase-III-Studie

Intervention: Pembrolizumab 200 mg q3w (35 Zyklen) oder platinhaltige Chemotherapie (diverse Schemata standen zur Auswahl, der behandelnde Arzt konnte aus diesen auswählen)

Primärer Endpunkt: Im medianen Follow-up über 25.2 Monate konnte das mediane Gesamtüberleben (mOS) in beiden Gruppen erreicht werden und lag für Pembrolizumab bei 30 Monaten. Das mOS der Chemotherapie lag bei 14.2 Monaten (HR 0.63).

Sekundäre Endpunkte: Das Update ergab ein medianes PFS von 10.3 Monaten für Pembrolizumab 200 mg gegenüber 6 Monaten im Chemotherapie-Arm.

Quality of Life: Es wurden 3 verschiedene QoL-Instrumente angewendet: QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D-3L. Es konnte gezeigt werden, dass die Quality of Life für Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie besser ist. Es wurden die klassischen UAW der Chemotherapie abgefragt, die im Speziellen bei PD-1-Antikörper vorkommenden immunbedingten UAW wurden nicht spezifisch untersucht.

Die Schweiz verfügt über keine eigene nationale Richtlinie zur Behandlung von NSCLC.

Folgende Präparate sind für die Behandlung von NSCLC bei Erwachsenen zugelassen (Stand April 2018):

Wirkstoff	Indikation (Auswahl)	Limitation NSCLC
Tecentriq Atezolizumabum	Tecentriq ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), nach vorausgegangener Chemotherapie.	Tecentriq ist indiziert zur Monotherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorausgegangener Chemotherapie. Patienten mit einer Progression nach Therapie mit einem Immunonkologikum sind von einer Therapie mit Tecentriq ausgeschlossen. Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
Avastin Bevacizumab	Fortgeschrittenes, metastasiertes oder rezidivierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Erstlinientherapie in Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin-haltigen Chemotherapie bei nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem, nicht-platteneithelartigem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).	Lungenkarzinom Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation und Genehmigung des Vertrauensarztes zur Erstlinientherapie von Patienten bei nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem, nicht-platteneithelartigem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Die Dosierung von Avastin beträgt 7.5 mg/kg Körpergewicht (KGW) alle 3 Wochen. Die Dosierung von 15 mg/ kg KGW alle 3 Wochen ist nicht kassenzulässig. Nach bis zu 6 Behandlungszyklen in Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin-haltigen Chemotherapie wird Avastin bis zur Progression der Krankheit vergütet.
Cisplatin	Kombinationstherapie bei metastasierendem Hodenkarzinom, metastasierendem Ovarialkarzinom, Platteneithelkarzinom im ORL-Bereich nach Resektion und/oder Strahlentherapie, Osteosarkom und kleinzelligem oder nichtkleinzelligem Lungenkarzinom in Ergänzung zur Operation oder Strahlentherapie. Eine palliative Therapie mit Cisplatin ist als Mono- oder Kombinationstherapie bei Zervixkarzinom, Prostatakarzinom, Ösophaguskarzinom, Lymphomen, Sarkomen und malignem Melanom angezeigt, wenn andere Therapiemöglichkeiten nicht in Frage kommen.	
Gemzar Gemcitabin	Gemcitabin ist indiziert -zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht- kleinzelligem Lungenkarzinom. (Dosierung: Die Monotherapie soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine Kombinationstherapie mit Cisplatin nicht in Frage kommt.)	
Opdivo Nivolumab	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) OPDIVO ist für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie indiziert. Melanom OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	Befristete Limitation bis 31.03.2021 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie. Die maximale Dosierung beträgt 3mg/kg alle 2 Wochen intravenös. Die Patienten können bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Wirkstoff	Indikation (Auswahl)	Limitation NSCLC
Keytruda Pembrolizumab	Melanom Keytruda kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Keytruda ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben. Keytruda ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS $\geq 1\%$ exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit Keytruda behandelt werden.	Befristete Limitation bis 30.06.2018 1L NSCLC Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben. Die Dosierung beträgt 200mg alle drei Wochen. Die Patienten sollen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen beträgt 35. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Befristete Limitation bis 30.06.2018 2L NSCLC Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit Keytruda behandelt werden. Die Dosierung beträgt 200mg alle drei Wochen. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.
Alimta Pemetrexed	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom In Kombination mit Cisplatin für die First-line Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausser bei überwiegender platteneithelialer Histologie. Monotherapie zur Erhaltungstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausser bei überwiegender platteneithelialer Histologie, direkt anschliessend an eine platinbasierte Chemotherapie von 4 Therapiezyklen bei fehlender Progression. Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausser bei überwiegender platteneithelialer Histologie nach vorangegangener Chemotherapie.	Nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt des Krankenversicherers. In Kombination mit Cisplatin für die First-line-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausser bei überwiegender platteneithelialer Histologie. Nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt des Krankenversicherers. Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie ausser bei überwiegender platteneithelialer Histologie.

Pembrolizumab ist in den aktuellen ESMO-Guidelines von 2016 (Update Juni 2017) als Zweitlinien-Therapie bei NSCLC Status IV aufgeführt, die NCCN-Guidelines empfehlen Pembrolizumab als Erstlinien-Therapie für NSCLC Stadium IV.

Vergleichende Wirksamkeit

Im Vergleich zum Standard of Care bei NSCLC konnte mit Pembrolizumab das PFS gegenüber der Standardtherapie (platinbasiert) verlängert werden. Im 2L-Setting konnte entsprechend der vorliegenden Studiendaten das OS verlängert werden, jedoch konnte weder betreffend PFS noch in Bezug auf Nebenwirkungen ein Vorteil gegenüber Docetaxel aufgezeigt werden.

Ausstehend für 1L NSCLC sind die Resultate der Studie Keynote-042:

In dieser Studie wurde Pembrolizumab 200 mg fix q3w verabreicht und verglichen mit dem Standard of Care (SOC), welcher folgende Therapieschemata beinhaltet:

1. Carboplatin AUC 5-6, d1 und Paclitaxel 200 mg/m², d1. Q3w, max. 6 Zyklen.
2. Carboplatin AUC 5-6, d1 und Pemetrexed 500 mg/m², d1. Q3w, max. 6 Zyklen, Patienten ohne Plattenepithel-Histologie konnten allenfalls eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten

Es war geplant, 1240 Patienten in die Studie einzuschliessen. Primärer Endpunkt: OS, sekundärer Endpunkt: PFS. Es wurde davon ausgegangen, dass das Enrollment im Februar 2018 abgeschlossen werden könne. Aktuell sind noch keine Resultate verfügbar.

Sicherheit/Verträglichkeit

Checkpoint-Inhibitoren verfügen über ein Spektrum von Nebenwirkungen, die als immunbedingte unerwünschte Ereignisse bezeichnet werden. ASCO hat im Februar 2018 spezifische Guidelines für deren Management veröffentlicht.

In Bezug auf die Sicherheit wurde im Mai 2017 von Swissmedic ein DHPC versandt, in welchem auf einen tödlichen Fall von Stevens-Johnson Syndrom und einen tödlichen Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse hingewiesen wurde. Die Fachinformation wurde entsprechend angepasst. Aktuell (April 2018) wurden via EudraVigilance 7 Fälle von Kardiomyopathie gemeldet (Nivolumab: 8 Fälle), ebenso wie 30 Fälle von Myocarditis.

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit von Pembrolizumab gesamthaft gegenüber den Vergleichstherapien (platinbasiert) besser war, im Bereich der immunvermittelten unerwarteten Ereignisse Pembrolizumab jedoch schlechter abschnitt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird eine Packung mit einem Injektionskonzentrat à 100 mg angeboten. Die Dosis beträgt fix 200 mg q3w. Nach Angaben der Zulassungsinhaberin wird die Packungsgrösse à 100 mg global angeboten, da in ostasiatischen Ländern das Durchschnittsgewicht tiefer liege und in diesen Ländern spezielle Lösungen in Bezug auf die Dosierung nicht auszuschliessen seien. Das BAG befürwortet die Verfügbarkeit einer Packung à 200 mg Keytruda. Sofern das Anbieten einer Packung à 200 mg speziell für die Schweiz sich für den Hersteller als nicht zweckmässig erweist, ist zumindest eine Bündelpackung mit 2 Durchstechflaschen à 100 mg anzubieten. Die Aufnahme dieser Packung muss im Rahmen der Befristung beantragt werde (vgl. Auflage).

Aufgrund der vorgelegten Studiendaten kann kein wesentlicher Vorteil der höheren Dosierung von 10 mg/kg KG gegenüber 2 mg/kg KG gezeigt werden. Bei einem Durchschnittsgewicht von 72 kg wird bei einer Fixdosierung von 200 mg 2.7 mg/kg KG verabreicht. Oftmals sind 2 mg/kg KG für die Therapie ausreichend und dem Patienten wird unnötig eine höhere Dosis verabreicht.

Beurteilung ausländischer Institute

Urothelkarzinom

Die EMA anerkennt, dass KEYTRUDA beim Urothelkarzinom das Überleben verlängert. Bei zuvor behandelten Patienten verzögert sich möglicherweise die Wirkung von KEYTRUDA und dies sollte bei der Behandlung von Patienten, die eine schlechte Prognose oder aggressive Erkrankung haben, berücksichtigt werden. Die Sicherheit des Arzneimittels beim Urothelkarzinom schien ähnlich wie bei anderen Behandlungen und kann gut mit einer Chemotherapie verglichen werden.

Der G-BA fusst seine Beurteilung auf die Nutzenbewertung des IQWiG. Das IQWiG vergleicht Pembrolizumab in der zweiten Behandlungslinie des Urothelkarzinoms mit dem in Deutschland zugelassenen Vinflunin und attestiert Pembrolizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der G-BA folgt dieser Bewertung. In der Schweiz ist Vinflunin nicht zugelassen.

NICE empfiehlt Pembrolizumab zur Verwendung im Rahmen des Cancer Drugs Fund als Option zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom bei Erwachsenen mit platinhaltiger Chemotherapie nur, sofern Pembrolizumab nach 2 Jahren ununterbrochener Behandlung oder früher bei Krankheitsprogression gestoppt wird und die Bedingungen in der Managed-Access-Vereinbarung für Pembrolizumab befolgt werden (April 2018). SMC empfahl Pembrolizumab im Februar 2018 ebenfalls in dieser Indikation, sofern die zweijährige klinische Stopp-Regel eingehalten und der Patientenzugangsplan eingehalten werde. Das NCPE kam im Dezember 2017 zum Schluss, dass eine Übernahme der Kosten für Pembrolizumab in dieser Indikation zu befürworten sei.

Viertlinientherapie des rezidivierenden oder refrakträren klassischen Hodgkin Lymphom

Entsprechend der Zulassung durch die EMA lautet die Indikation in Europa wie folgt:

Classical Hodgkin lymphoma, a cancer of the lymphocytes (a type of white blood cell). KEYTRUDA is used only after failure of treatments with brentuximab vedotin and an autologous stem cell transplant (ASCT, a type of transplant used to replace the bone marrow with the patient's own stem cells), or after brentuximab vedotin has failed and a transplant is not possible.

In Deutschland ist der Wortlaut der zugelassenen Indikation beim cHL

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Die Indikation in Frankreich lautet:

Ce médicament est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

Die zugelassene Indikation in England:

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant-ineligible and have failed BV.

Irland verweist auf die Dokumente der EMA.

Der G-BA aus Deutschland nennt als Vergleichstherapie Nivolumab. Gegenüber Nivolumab lässt sich entsprechend kein Zusatznutzen für KEYTRUDA aufzeigen.

Die französischen Behörden (HAS) kommen ebenfalls zum Schluss, dass es keinen therapeutischen Fortschritt gibt im Vergleich zu den bisherigen Therapien, zu denen Nivolumab ebenfalls dazugezählt wird. Aufgrund fehlender direkter Vergleichsdaten von Pembrolizumab mit Nivolumab ist es nicht möglich, einen der beiden PD1-Checkpoint-Inhibitoren vorzuziehen. HAS empfiehlt eine Behandlung des rrcHL nach einer multidisziplinären Beratung einschliesslich in Stammzelltransplantation spezialisierter Hämatologen festzulegen.

NICE gibt im März 2018 keine Empfehlung ab, Pembrolizumab in der Indikation rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen nach autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab-Vedotin einzusetzen und fordert die Zulassungsinhaberin auf, einen Kostenvergleich mit Nivolumab in derselben Indikation zu erstellen. Pembrolizumab wird von NICE nicht als Option zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen empfohlen, die keine autologe Stammzelltransplantation erhalten können und Brentuximab Vedotin erhalten haben. Der definitive Abschluss der Beurteilung durch NICE wird per 29. August 2018 erwartet.

Die vollständige pharmakoökonomische Beurteilung von NCPE empfiehlt eine Übernahme der Kosten zum vorgeschlagenen Preis ohne Auflagen.

Die Indikation für KEYTRUDA bei cHL in den für die Beurteilung hinzugezogenen Ländern unterscheiden sich von der Indikation von KEYTRUDA in der Schweiz (entsprechen jedoch grösstenteils derjenigen von Nivolumab). Deshalb wird Nivolumab sowohl in Deutschland als auch in Frankreich als Therapiealternative berücksichtigt.

Melanom

Die EMA war der Ansicht, dass die Studienergebnisse zu KEYTRUDA bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen durchweg einen Nutzen bescheinigten.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von KEYTRUDA per Februar 2016 für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor aufgrund der Daten der KEYNOTE-006-Studie. In Bezug auf das OS ergab sich ein beträchtlicher Zusatznutzen (nach 12 Monaten Mindestbeobachtungsdauer). In Bezug auf die Morbidität konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, ebensowenig in Bezug auf den Gesundheitszustand, die Lebensqualität und UAW. In der Gesamtheit wurden Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen festgestellt. Für vorbehandelte Patienten lag zum Bewertungszeitpunkt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie (Ipilimumab) vor (KEYNOTE-002, Teilpopulation aus KEYNOTE-006). Für das Gesamtüberleben ergab sich kein Zusatznutzen. Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte nur in Bezug auf schwere UAW und Therapieabbrüche gezeigt werden.

NICE empfiehlt die Behandlung sowohl 1L als auch 2L, sofern die Zulassungsinhaberin einen Zugang via Commercial access agreement ermöglicht (Stand 09.2017).

HAS bewertete im Mai 2017 zur 1L-Behandlung beim Melanom den klinischen Nutzen nicht, die damals zur Verfügung stehenden aktualisierten Daten führten nicht zu einer Verbesserung der Bewertung des geringfügigen Fortschritts (*Les données disponibles fondées sur une actualisation du suivi des deux*

études déjà évaluées par le Collège de la HAS (KEYNOTE 001 et KEYNOTE 006), ne sont pas de nature à modifier l'appréciation d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) attribuée à KEYTRUDA par le Collège dans son avis du 16 mars 2016.)

SMC empfahl Pembrolizumab nicht zur Behandlung beim 2L Melanom (11.2016), in der 1L wurde eine Behandlung im Rahmen eines Patientenzugangsplans empfohlen (11.2015).

NCPE empfahl im November 2015 die Übernahme der Kosten bei 1L Melanom, im Februar 2016 empfahl NCPE jedoch keine Übernahme der Kosten bei 2L Melanom.

NSCLC

Die Beurteilung der EMA wurde im August 2017 das letzte Mal aktualisiert. Der CHMP stellte fest, dass KEYTRUDA zur Verlängerung des Überlebens beitrage und das Fortschreiten der Erkrankung verzögere.

Mit Beschluss vom 3. August 2017 stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab 1L NSCLC fest, indem die Studie Keynote-024 beurteilt wurde. In Bezug auf die Nebenwirkungen war Pembrolizumab immer besser als die cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapien ausser im Rahmen der immunvermittelten Nebenwirkungen, wo sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit Pembrolizumab ergab. Für die Therapie des 2L NSCLC legte der G-BA am 2. Februar 2017 den Beschluss auf Basis der Studie Keynote-010 vor, dass es Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durch Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel gebe.

NICE empfiehlt die Behandlung des 1L NSCLC bei einer PD-L-1-Tumorprogression von $\geq 50\%$, die Behandlung soll nach 2 Jahren ununterbrochener Therapie (35 Zyklen, entsprechend Studie Keynote-024) und ohne dokumentierte Progression gestoppt werden. In der 2L NSCLC empfiehlt NICE die Behandlung nur, wenn diese nach 2 Jahren ununterbrochener Therapie und ohne dokumentierte Progression gestoppt wird und das Unternehmen Pembrolizumab im Einklang mit dem kommerziellen Zusatzabkommen mit NHS England zur Verfügung stellt.

HAS attestiert für 1L NSCLC einen wichtigen Zusatznutzen mit moderatem Fortschritt (ASMR III), der Zusatznutzen für 2L NSCLC wird ebenfalls als wichtig bezeichnet jedoch nur mit einem geringfügigen Fortschritt (ASMR IV), da kein Überlebensgewinn nachgewiesen werden konnte.

Die SMC akzeptiert einen eingeschränkten Einsatz für 1L NSCLC mit Einschränkung auf eine zweijährige Therapie, wobei die Patienten von einem Patientenzugangsprogramm profitieren, dieselbe Empfehlung gab SMC für 2L NSCLC ab.

NCPE empfiehlt die Übernahme der Kosten zum geforderten Preis nicht bei 1L NSCLC, die Beurteilung für 2L NSCLC ist noch ausstehend.

Die Zeitschrift Précrire hat im September 2017 vermerkt, dass Pembrolizumab in 2L NSCLC ähnliche Wirksamkeit habe wie Nivolumab. Zu 1L NSCLC schreibt Précrire, dass das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab unterschiedlich sei im Vergleich zur platinbasierten Therapie aber nicht notwendigerweise weniger belastend als diese. Aktuell bestünde keine Möglichkeit, eine Aussage zu machen, ob die Vorteile auf das Überleben erhalten blieben oder nicht. Précrire stellt fest, dass die EMA sich aufgrund erst vorläufiger Daten zu früh für eine Zulassung ausgesprochen habe (*Dans cette situation, l'Agence européenne du médicament s'est prononcée en faveur d'une autorisation de mise sur le marché du pembrolizumab sur la base de données trop préliminaires*).

Medizinischer Bedarf

Urothelkarzinom

Mit einer Inzidenz von rund 1'182 Fällen pro Jahr gehören Harnblasenkarzinome zu den häufigsten Krebsarten in der Schweiz. Dies entspricht einer Rate von ca. 15 Neuerkrankungen pro 100'000 Einwohnern. Pro Jahr sterben in der Schweiz mehr als 500 Menschen an Harnblasenkrebs. Die Gesamtprävalenz betrug im Jahr 2011 rund 13'603 und die Prävalenz pro 100'000 Einwohner beträgt 166. Bei vielen dieser Patienten wird zunächst eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Für Patienten, die diese nicht vertragen oder rezidiv sind, steht in der Schweiz bisher keine zugelassene Therapie zur Verfügung.

Viertlinientherapie des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom

250 Patienten werden jährlich in der Schweiz mit Hodgkin Lymphom diagnostiziert. Davon sind etwa 95% (238) am klassischen Hodgkin Lymphom erkrankt. Die Gesamtprävalenz wurde im Jahr 2011 auf 3'325 Fälle geschätzt. Dies entspricht einer Prävalenz von 41 Patienten pro 100'000 Einwohner.

Mit Chemotherapien und autologer Stammzelltransplantation stehen diesen Patienten verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die oft zu starken Nebenwirkungen führen, aber viele Patienten heilen. Patienten mit Rezidiv oder Patienten die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose und sehr limitierte Behandlungsoptionen. Medikamentös steht hier keine Therapie in der Schweiz zur Verfügung und die Option der allogenen Stammzelltransplantation bietet sich, aus verschiedenen Gründen, nur wenigen Patienten. KEYTRUDA weist gemäss der KEYNOTE-087-Studie bei diesen Patienten eine hohe Ansprechrate auf. Jedoch handelt es sich bei dieser Studie um eine einarmige Phase II-Studie, welche nicht gegenüber einem Komparator bzw. Placebo untersucht wurde. Dies muss bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden.

Melanom

Trotz medizinischer Fortschritte bleibt die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Schweiz eine grosse Herausforderung. Bestehende Therapieformen, wie der CTLA-4 Hemmer Ipilimumab oder BRAF-Inhibitoren, als Monotherapie oder in Kombination mit MEK-Inhibitoren, sind der klassischen Chemotherapie überlegen, bezüglich Ansprechraten, Wirkdauer, Verträglichkeit besteht jedoch beträchtliches Verbesserungspotential. BRAF-/MEK-Inhibitoren können nur bei rund 40 % Melanom-Patienten mit mutiertem BRAF V600 Gen eingesetzt werden. Mit Nivolumab steht ein weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Behandlung des Melanoms zur Verfügung.

NSCLC

Die Fünfjahresüberlebensrate für NSCLC im Stadium IV liegt nach wie vor weit unter 10%, weshalb ein medizinischer Bedarf für lebensverlängernde Behandlungen besteht.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) in der Hauptindikation mit entsprechender Gewichtung von Nicht-Plattenepithel (82%) und Plattenepithel (18%) auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten bzw. den in den Fachinformationen genannten Therapiedauern:
Nicht-Plattenepithel: Cisplatin/Alimta, Cisplatin/Gemcitabin/Avastin
Plattenepithel: Cisplatin/Gemcitabin
Es resultiert folgendes TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 100 mg/4 ml von Fr. 1219.11
- mit einem Innovationszuschlag von 10% auf die Therapieschemata ohne Avastin,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches:
für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:
1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153,
Für KEYTRUDA Inj Konz 100 mg/4 ml resultiert ein APV-Niveau von Fr. 3'426.42
- in der Nebenindikation des Urothelkarzinoms ist die Berechnung eines TQV in der Zweitlinienbehandlung nicht möglich. Es resultiert kein TQV.
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) in der Nebenindikation rrcHL mit Opdivo auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten,
es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 100 mg/4 ml von Fr. 2'239.16
Um die Differenz zum wirtschaftlichen FAP, der höher liegt, auszugleichen, ist eine Rückvergütung von 3.60% zu erstatten.
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) in der Nebenindikation Melanom mit Opdivo auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten,
es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 1000 mg/4 ml von Fr. 2'357.31
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) in der Nebenindikation 2L NSCLC mit Opdivo und Tecentriq auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten,
es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 1000 mg/4 ml von Fr. 2'444.71
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Durchstechflasche, Infusionskonzentrat 100mg/4ml	Fr. 2'322.76	Fr. 2'609.00

- mit einer Limitierung:

„Melanom

Als Monotherapie zur Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

1L NSCLC

Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportionsscore (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben. Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen beträgt 35. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

2L NSCLC

Als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 exprimieren.

Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA behandelt werden.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Klassisches Hodgkin Lymphom

Als Monotherapie zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden klassischen Hodgkin Lymphoms (rrcHL) bei Erwachsenen mit mindestens 3 Vorbehandlungen inkl. Behandlung mit Brentuximab vedotin.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Für die Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms vergütet MSD Merck, Sharp & Dohme AG nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 3.60% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für rrcHL verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg KEYTRUDA zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.

Urothelkarzinom

Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die innerhalb der letzten 24 Monate mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelt wurden. Patienten, deren platinbasierte Therapie länger als 24 Monate zurückliegt, sollen vor Beginn einer Behandlung mit KEYTRUDA erneut in erster Linie platinbasiert behandelt werden, erst bei erneuter Progression auf diese Therapie innerhalb von 24 Monaten soll in der 2. Linie mit der Therapie von KEYTRUDA begonnen werden.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.”,

- ohne Auflagen,

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. Juni 2021.