



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharpe & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung von KEYTRUDA für folgende Indikationen:

- ▶ 1L nicht-plattenepitheliales NSCLC (KN189), Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin
- ▶ 1L plattenepitheliales NSCLC (KN407), Kombination mit Paclitaxel + Carboplatin
- ▶ 1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)
- ▶ 2L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)
- ▶ Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)
- ▶ 2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)
- ▶ 1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)
- ▶ 2L metastasiertes kolorektales Karzinom (rCRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)

per 1. Januar 2021, mit Wiedererwägungsverfügung per 1. März 2021.

1 Zulassung Swissmedic

KEYTRUDA wurde von Swissmedic erstmalig per 22. Februar 2017 mit folgender Indikation 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. Januar 2021 von Swissmedic mit folgenden Indikationen zugelassen:

„Melanom

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

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit vollständig reseziertem Melanom Stadium III (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

KEYTRUDA ist als Monotherapie 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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben.

KEYTRUDA in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen.

KEYTRUDA ist als Monotherapie 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.

Kopf- und Halskarzinom

KEYTRUDA ist in Kombination mit platin- und 5-fluorouracil-(5-FU)-haltiger Chemotherapie indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem, nicht kurativ anzugehendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PD-L1 exprimierendem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC).

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem, nicht kurativ anzugehendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HNSCC, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden und deren Tumore PD-L1 mit einem TPS \geq 50% exprimieren.

Klassisches Hodgkin Lymphom

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

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden primären mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (rrPMBCL) bei Erwachsenen

- mit mindestens 2 Vorbehandlungen, von denen mindestens eine mit Rituximab durchgeführt wurde, und
- die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder einen Rückfall nach Transplantation hatten.

KEYTRUDA ist nicht indiziert zur Behandlung von Patienten mit PMBCL, die eine dringende zytoreduktive Therapie benötigen.

Urothelkarzinom

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

Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität

KEYTRUDA als Monotherapie ist indiziert bei folgenden Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR):

- für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin;
- für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierten Endometriumkarzinomen, Magenkarzinomen, Dünndarmkarzinomen oder Gallengangskarzinomen, die nach Standardtherapie progredient sind und für die keine befriedigenden Alternativen in der Behandlung zur Verfügung stehen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Kolorektales Karzinom

KEYTRUDA als Monotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) (siehe Rubrik «Klinische Wirksamkeit»).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studien

1L nicht-plattenepitheliales NSCLC metastasiert, Kombination mit Pemetrexed und Platinchemotherapie (KN189)

KEYNOTE-189 – Gandhi L et al, Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, in: N Engl J Med. 2018 May 31; 378(22): 2078-2092

Vorbemerkung

Die Publikation basiert auf den Daten der ersten Interimsanalyse (nach abgeschlossener Rekrutierungsphase), das mediane Follow-up beträgt 10.5 Monate.

Design

In dieser doppelblinden, randomisierten (im Verhältnis 2:1) Phase-III-Studie bei zuvor unbehandelten Patienten (N=616) mit metastasiertem, nicht-plattenepithelalem NSCLC ohne genomische Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK-Typ wurde die Behandlung mit Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie plus Pembrolizumab (4 Zyklen, gefolgt von max. 35 Zyklen einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab plus Pemetrexed) versus Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie plus Placebo (4 Zyklen, gefolgt von max. 35 Zyklen einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus Placebo) verglichen. Ein Crossover war erlaubt für Patienten im Placebo-Arm bei Auftreten einer bestätigten Progression.

Intervention

Pembrolizumab-Arm (N=410):

- 4 dreiwöchige Zyklen Pembrolizumab 200mg intravenös (Tag 1) PLUS Pemetrexed 500 mg/m² intravenös (Tag 1) PLUS
- Cisplatin 75 mg/m² intravenös (Tag 1) ODER Carboplatin AUC 5 mg/ml*min intravenös (Tag 1);
- anschliessend Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab 200 mg intravenös (Tag 1) plus Pemetrexed 500 mg/m² intravenös (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression, max. 35 Zyklen

Aktiver Kontroll-Arm (N=206):

- 4 dreiwöchige Zyklen Placebo intravenös (Tag 1) PLUS Pemetrexed 500 mg/m² intravenös (Tag 1) PLUS
- Cisplatin 75 mg/m² intravenös (Tag 1) ODER Carboplatin AUC 5 mg/ml*min intravenös (Tag 1);
- anschliessend Erhaltungstherapie mit Placebo intravenös (Tag 1) plus Pemetrexed 500 mg/m² intravenös (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression, max. 35 Zyklen

Einschlusskriterien

- ✓ Keine vorangehende systemische Therapie für das fortgeschrittene/metastasierte NSCLC (Stadium IV M1a, M1b)
- ✓ Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten

Ausschlusskriterien

- ✓ Symptomatische ZNS-Metastasen
- ✓ nicht-infektiöse Pneumonitis in der Vergangenheit, welche den Einsatz von Glukokortikoiden bedingte
- ✓ aktive Autoimmunerkrankung
- ✓ innerhalb der vergangenen 6 Monate eine Radiotherapie mit > 30 Gy

Patientencharakteristika:

Merkmal	Pembrolizumab-Kombinationsarm	Placebo-Kombinationsarm
Anteil Männer (Unterschied: p=0.04)	62%	52.9%
TPS ≥ 1%.	63.4%	62.1%
TPS 1-49%	31.2%	28.2%
TPS ≥ 50%	32.2%	34%
Mittlere (mean) Behandlungsdauer bei einem medianen Follow-up von 10.5 Monaten	7.4 Monate	5.4 Monate
Anteil der Patienten, die alle 4 geplanten Dosen der Platin-Chemotherapie erhalten haben	82.5%	74.3%
Anteil der Patienten, welche ≥ 5 Dosen Pemetrexed erhielten	76.5%	66.8%
Crossover im Placebo-Kombinationsarm	n.a	32.5% (67 von 206) der Patienten machten ein Crossover zu Pembrolizumab nach Progression, zusätzliche 8.7%

		(18 Patienten) erhielten eine Immunotherapie ausserhalb der Studie → Totale Crossover-Rate in der ITT Population von 41.3% .
--	--	--

Patientenfluss:

	Pembrolizumab-Kombinationsarm Anzahl	Kontrollarm Anzahl
Randomisiert zugewiesen	410	206
Behandelt	405	202
Fortgesetzte Behandlung	137 (33.8%)	36 (17.8%)
Gründe für Behandlungsabbruch		
Adverse Event	78 (19.3%)	21 (10.4%)
Klinische Progression	11 (2.7%)	13 (6.4%)
Krankheits-Progression	150 (37%)	119 (58.9%)
Withdrawal by subject	16 (4%)	8 (4%)
Anticancer therapy	4 (1%)	2 (1%)

Kontrollarm: Crossover zu Pembrolizumab: N=67, noch unter Behandlung N=21 (31.3%)

Stratifizierung

Stratifiziert wurde nach PD-L1-Expression (TPS \geq 1% versus $<$ 1%), Wahl des Platins (Cisplatin versus Carboplatin) und Raucherstatus (nie geraucht/ehemaliger Raucher versus aktiver Raucher).

Geplant waren 2 Interimsanalysen und 1 finale Analyse, mit der Annahme eines PFS von 6.5 Monaten und eines OS von 13 Monaten für den Kontrollarm:

1. Interimsanalyse: 72% power für das PFS, 37% power für das OS
2. Interimsanalyse: 90% power für das PFS, 73% power für das OS

Finale Analyse: 90% power für das OS

Primärer Endpunkt

Die zwei primären Endpunkte waren: Overall Survival (OS) und Progression Free Survival (PFS)
Definition des Signifikanzniveaus einseitig auf 0.025.

Wenn ein signifikanter Benefit für den Pembrolizumab-Arm in Bezug auf einen der beiden primären Endpunkte gezeigt werden konnte, wurde auf dem entsprechenden α -Niveau der andere primäre Endpunkt getestet.

Sekundäre Endpunkte

- ORR (bis zu 24 Monate)
- DOR (Duration of Response) (bis zu 24 Monate)
- Anzahl Patienten mit einem AE (Adverse Event) (bis zu 27 Monate)
- Anzahl Patienten mit Therapieabbruch bedingt durch ein AE (bis zu 24 Monaten)

Weitere Endpunkte

PFS beurteilt durch den Prüfarzt nach Immune-Related RECIST-Kriterien.

Resultate

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 137 von 405 Patienten (33.8%) im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 36 von 202 Patienten (17.8%) im Placebo-Kombinationsarm noch unter Therapie.

Die mediane Anzahl Zyklen in der Kombination Pembrolizumab-Pemetrexed-Carboplatin beträgt 10 (Range 1-30) für Pembrolizumab und 9 (Range 1-30) für Pemetrexed. Die mediane Anzahl Zyklen in der Kombination Pembrolizumab-Pemetrexed-Cisplatin beträgt 11 (Range 1-26) für Pembrolizumab und 9 (Range 1-26) für Pemetrexed.

Nachfolgetherapien

125 von 410 Patienten (30.5%) im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 96 von 206 Patienten (46.6%) im Placebo-Kombinationsarm erhielten mindestens eine Nachfolgetherapie. 27 Patienten (6.6%) im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 21 Patienten (10.2%) im Placebo-Kombinationsarm erhielten mindestens eine zweite Nachfolgetherapie (Drittlinientherapie). Je 5 Patienten erhielten eine dritte Nachfolgetherapie, davon einzelne eine vierte Nachfolgetherapie. Die Nachfolgetherapien bein-

halten folgende Substanzen, welche teilweise auch kombiniert eingesetzt wurden: Platin, Gemcitabin, Paclitaxel, Erlotinib, Bevacizumab, Nintedanib, Ramucirumab, Vinorelbin, Docetaxel, Mocetinos-tat, Pemetrexed, Atezolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Alectinib, Crizotinib, Glesati-nib, Osimertinib, Tepotinib, Etoposid, Irinotecan, Afatinib, Dabrafenib +Trametinib, Entretinib, Pozioti-nib, Pemetrexed Erhaltungstherapie.

Resultate im Überblick:

Endpunkt		Pembrolizumab-Kombinationsarm (N=410)	Placebo-Kombinationsarm (N=206)
OS	Nach 12 Monaten (Mte): Anzahl mit Event <u>Subgruppen:</u> TPS < 1% HR 0.59 (95%CI 0.38–0.92) TPS 1–49% HR 0.55 (95%CI 0.34–0.90) TPS ≥ 50% HR 0.42 (95%CI 0.26–0.68)	69.2% (95% CI 64.1–73.8) N=127 61.7% 71.5% 73.0%	49.4% (95% CI 42.1–56.2) N=108 52.2% 50.9% 48.1%
	medianes OS (Mte)	NR	11.3 Mte (95% CI 8.7–15.1)
	HR für Tod	0.49 (95% CI 0.38–0.64), p<0.001, Level of Maturity: 57%	
PFS	Medianes PFS (Mte) HR 0.52, p<0.001 (95%CI 0.43–0.64)	8.8 Mte (95% CI 7.6–9.2)	4.9 Mte (95% CI 4.7–5.5)
	nach 12 Mte: TPS < 1% HR 0.75 (95%CI 0.53–1.05) TPS 1–49% HR 0.55 (95%CI 0.37–0.81) TPS ≥ 50% HR 0.36 (95%CI 0.25–0.52) Alter ≥ 65 Jahre (N=304) HR 0.75 (95%CI 0.55–1.02)	34.1% (95% CI 28.8–39.5) Level of Maturity: 88%	17.3% (95% CI 12.0–23.5) Level of Maturity: 88%
ORR p < 0.0001		47.6% N=195 (95% CI 42.6–52.5)	18.9% N=39 (95% CI 13.8–25.0)
DOR (Duration of response)		11.2 Mte (1.1+ bis 18.0+)	7.8 Mte (2.1+ bis 16.4+)
Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung: Patienten mit Ansprechen ≥ 12 Monate (Quelle: Clinical Overview)		49.5%	34.4%
Ongoing response		Patienten mit response: 195	Patienten mit response: 39
≥ 3 Monate		104 (53.3%)	16 (41.2%)
≥ 6 Monate		85 (43.6%)	13 (33.3%)
≥ 9 Monate		48 (24.6%)	8 (20.5%)
≥ 12 Monate		23 (11.8%)	4 (10.3%)

ns: nicht signifikant

Resultate nach Alterskategorie (insgesamt 57 Patienten mit einem Alter von ≥ 75 Jahren):

Endpunkt	Alterskategorie (Jahre)	Pembrolizumab-Kombinationsarm versus Kontrollarm
OS HR (95% CI)	< 65	0.43 (0.31–0.61)
	65-74	0.51 (0.32–0.81)
	75-84	2.09 (0.84–5.23)
PFS HR (95% CI)	< 65	0.43 (0.32–0.56)
	65-74	0.64 (0.45–0.91)
	75-84	1.73 (0.77–3.90)

Update gemäss Publikation von Gadgeel S et al, in: J Clin Oncol, 2020 may 10; 38(14):1505-1517

Mit einem medianen Follow-up von 23.1 Monaten beträgt das mediane OS 22.0 Monate (95% CI 19.5-25.2) im Pembrolizumab-Kombinationsarm versus 10.7 Monate (95% CI 8.7-13.6) im Placebo-Kombi-

nationsarm (HR (OS): 0.57; 95% CI 0.45-0.70). Das mediane PFS beträgt 9.0 Monate (95% CI 8.1-9.9) bzw. 4.9 Monate (95% CI 4.7-5.5) (HR (PFS) 0.48; 95% CI 0.40-0.58).

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Gemäss der Zulassungsinhaberin seien die in KN189 aufgetretenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf das OS nicht erklärbar und vermutlich zufällig aufgetreten. Wichtig sei jedoch, dass sowohl für Frauen als auch für Männer signifikante Überlebensvorteile gezeigt seien.

1L plattenepitheliales NSCLC (KN407), Kombination mit Paclitaxel + Carboplatin

KEYNOTE 407 – Paz-Ares L et al, Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, in: N Engl J Med. 2018 Nov 22; 379(21): 2040-2051 (NCT02775435)

Design

KEYNOTE-407 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Erstlinienbehandlung – mit einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel und mit oder ohne Pembrolizumab – bei Patienten mit metastasiertem, plattenepitheliales NSCLC.

Im Rahmen dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit einer (Chemo-)Therapie bestehend aus Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel plus Pembrolizumab versus Chemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel alleine – u.a. anhand von PFS und OS – verglichen werden.

Intervention

Pembrolizumab-Arm (N=xy):

- Pembrolizumab 200 mg (Tag 1) PLUS Carboplatin AUC 6 mg/ml*min (Tag 1) PLUS
- Paclitaxel 200 mg/m² (Tag1)¹ ODER Nab-Paclitaxel 100 mg/m² (Tag 1, 8, 15) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200 mg/m² (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression²;
- maximale Anzahl Zyklen Pembrolizumab: 35³

Aktiver Kontroll-Arm (N=xy):

- NaCl (Tag 1) PLUS Carboplatin AUC 6 mg/ml*min (Tag 1) PLUS
- Paclitaxel 200 mg/m² (Tag1) ODER Nab-Paclitaxel 100 mg/m² (Tag 1, 8, 15) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von NaCl (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression⁴,
- maximale Anzahl Verabreichung von Kochsalzlösung: 35

39.9% der Patienten erhielten Nab-Paclitaxel, 60.1% der Patienten erhielten Paclitaxel.

Crossover war erlaubt: 75 Patienten wechselten vom Kontrollarm in den Pembrolizumab-Arm, 14 Patienten erhielten eine Anti-PD-(L)1-Behandlung ausserhalb der Studie (insgesamt 42.8% (89/208) der Kontrollgruppe mit Behandlungsabbruch machten ein Crossover innerhalb oder ein Wechsel ausserhalb der Studie zu Checkpoint-Inhibitoren). Re-Treatment mit open-label Pembrolizumab bei Progression war erlaubt, wenn Pembrolizumab zuvor gestoppt wurde (Stoppen aus anderen Gründen als Progression oder Unverträglichkeit) aufgrund eines CR oder nach Vollendung von 35 Zyklen.

15.8% der ITT-Population hatten ≥ 1 Nachfolgetherapie. Im Chemotherapiearm erhielten nur 110 Patienten (53% der 208 Patienten in dieser Gruppe, welche die Behandlung stoppten) eine Nachfolgetherapie (89 davon erhielten einen Checkpoint-Inhibitor, weitere Patienten erhielten Gemcitabin). Im Pembrolizumab-Kombinationsarm erhielten die meisten Patienten eine Nachfolgetherapie mit Gemcitabin oder Docetaxel.

Einschlusskriterien (nicht abschliessend)

- Diagnose: Plattenepitheliales (oder gemischte Histologie: plattenepithelial und nicht-plattenepithelial) NSCLC Stadium IV (M1a oder M1b nach AJCC 7. Ausgabe) und mindestens 1 messbare Läsion (measurable disease) nach RECIST 1.1.

¹ Patienten, welche Paclitaxel erhielten, wurden prämediziert mit einem Glukokortikoid, einem H1-Antihistaminika und einem H2-Antihistaminika.

² Bei Patienten mit radiographischer Progression und gleichzeitig klinisch stabiler Situation konnte die Behandlung fortgeführt werden bis zur bildgebenden Bestätigung der Progression mindestens 28 Tage nach der ersten Bildgebung mit erstem Hinweis auf eine Progression.

³ Patienten, bei denen erwartet wurde, dass sie trotz radiologisch bestätigter Progression einen klinischen Benefit von einer weiterführenden Therapie mit Pembrolizumab davontragen würden, konnten open-label mit Pembrolizumab in Monotherapie weiterbehandelt werden.

⁴ Crossover zu Pembrolizumab-Monotherapie bei Progression erlaubt

- Keine vorangehende systemische Therapie für das metastasierte NSCLC (adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor dem Nachweis der Metastasierung abgeschlossen war)
- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten, ECOG Performance Status 0-1

Ausschlusskriterien

- Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation:
 - Vorangehende systemische zytotoxische Chemotherapie gegen die metastasierte Erkrankung
 - Erhalt anderer zielgerichteter oder biologischer antineoplastischer Therapien (z.B. Erlotinib, Crizotinib, Cetuximab) gegen die metastasierte Erkrankung
 - Grösserer chirurgischer Eingriff (< 3 Wochen vor der ersten Dosis)
- Radiotherapie der Lunge (> 30 Gy) innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Dosis der Studienmedikation (within 6 months of the first dose of trial treatment)
- Abgeschlossene palliative Radiotherapie innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Dosis der Studienmedikation (within 7 days of the first dose of trial treatment)
- Notwendigkeit einer anderen Form von antineoplastischer Therapie während der Studie
- Vorangehende, bekannte bösartige Erkrankung (ausser nach kurativer Therapie und ohne Rückfall/Wiederauftreten während 5 Jahren seit Beginn dieser kurativen Therapie)
- Bekannte, aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis (während mind. 2 Wochen klinisch stabile Patienten mit vorgängig behandelten Hirnmetastasen sind ausgenommen, wenn keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen vorliegen und wenn mindestens 3 Tage vor Gabe der Studienmedikation keine Steroide verabreicht werden mussten)
- Aktive Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre erforderte (z.B. disease modifying agents, Kortikosteroide, Immunsuppressiva)
- Chronische systemische Steroidbehandlung (mit Ausnahme der intermittierenden Gabe von Bronchodilatoren, inhalativer Steroide zur Asthmabehandlung)
- Vorangehende Behandlung mit anti-PD-L, PD-L1 oder PD-L2-Wirkstoffen oder Antikörpern oder „small molecules targeting other immuno-regulatory receptors“
- Aktive, behandlungsbedürftige Infektion
- HIV-Erkrankung, bekannte aktive Hepatitis B oder C

Patientenfluss:

	Pembrolizumab-Kombinationsarm Anzahl	Kontrollarm Anzahl
Randomisiert zugewiesen	278	281
Behandelt	278	280
Fortgesetzte Behandlung	121 (43.5%)	72 (25.7%)
Gründe für Behandlungsabbruch		
Adverse Event	48 (17.3%)	25 (8.9%)
Klinische Progression	13 (4.7%)	26 (9.3%)
Krankheits-Progression	86 (30.9%)	140 (50.0%)
Lost to follow-up	0 (0%)	2 (0.7%)
Withdrawal by subject	5 (1.8%)	9 (3.2%)
Physician decision	5 (1.8%)	6 (2.1%)

Kontrollarm: Crossover zu Pembrolizumab: n=75, noch unter Behandlung n=39 (52.0%)

Dualer primärer Endpunkt

PFS (mit Progression nach RECIST 1.1 – BICR⁵ evaluiert) und OS.

Sekundäre Endpunkte

ORR (BICR-evaluiert), DOR und Toxizität.

Stratifizierung

u.a. die Wahl der Chemotherapie (Paclitaxel, Nab-Paclitaxel und der PD-L1-Status: ≥ 1% vs. < 1%).

Statistik

- Geplant sind 3 Interimsanalysen plus 1 finale Analyse
- Zweite Interimsanalyse geplant nach ~332 PFS-Ereignissen (Resultate untenstehend)
- Dritte Interimsanalyse nach ~415 PFS Ereignissen (nach ca. 25 Monaten nach Randomisierung) und finale Analyse nach 361 Todesfällen (nach ca. 31 Monaten nach Randomisierung)

- Globales alpha: einseitig 2.5%, graphische Methode nach Mauer und Bretz (with preallocated alpha of 0.005 for ORR, 0.015 for PFS, and 0.005 for OS)
- Testung auf Superiorität: Superiority-Schwellen (einseitig): 0.008 für PFS, 0.0029 für OS, 90% Power für PFS und 85% Power für OS mit einem Ziel-HR von 0.70
- Medianes follow-up: 7.8 Monate (Range: 0.1-19.1)

Resultate (Datenschnitt 3. April 2018, zweite Interimsanalyse nach 349 PFS-Events)

Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 1.4 Monate. Die mittlere (mean) Behandlungsdauer betrug 6.3 ± 4.1 Monate im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 4.7 ± 3.5 Monate im Placebo-Kombinationsarm.

39.9% der Patienten erhielten Nab-Paclitaxel, 60.1% der Patienten erhielten Paclitaxel.

22.9% im Pembrolizumab-Arm und 21.2% im Placebo-Kombinationsarm erhielten 12 Nab-Paclitaxel-Dosen (66.1% resp. 64.6% erhielten 5-11 Dosen). Im Pembrolizumab-Kombinationsarm erhielten 12 Patienten eine Pembrolizumab-Monotherapie im Median 3 Zyklen über die bestätigte Progression hinaus (Range 1-10). 75 Patienten im Placebo-Kombinationsarm wechselten zu einer Pembrolizumab-Monotherapie und 14 weitere Patienten erhielten eine nachfolgende PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie ausserhalb der Studie. Die Crossover-Rate innerhalb der Studie betrug 31.7% in der ITT-Population (der Kontrollgruppe) und 42.8% der 208 Patienten stoppten die Therapie.

Das mediane Follow-up betrug 7.8 Monate (Range: 0.1-19.1) und war damit also relativ kurz.

Primäre Analyse (2. Interimsanalyse)			
Deskriptive Statistik und Variabilität	Behandlungsgruppe	Pembrolizumab Kombinationstherapie	Kontrollgruppe
	Anzahl Patienten	278	281
	OS events, n (%)	85 (30.6)	120 (42.7)
	Medianes OS	15.9 Mte (95% CI 13.2-NR)	11.3 Mte (95% CI 9.5-14.8)
	OS nach 1 Jahr	65.2%	48.3%
	TPS < 1%	64.2%	43.3%
	TPS 1-49%	65.9%	50.0%
	TPS ≥ 50%	63.4%	51.0%
	PFS events, n (%)	152 (54.7)	197 (70.1)
	medianes PFS	6.4 Mte (95% CI 6.2-8.3)	4.8 Mte (95% CI (4.3-5.7)
	ORR (%)	57.9% (95% CI 51.9-63.8)	38.4 (95% CI 32.7-44.4)
	DOR (median)	7.7 Mte (1.1+ bis 14.7+)	4.8 Mte (1.3+ bis 15.8+)
	Treatment Duration (mean, SD)	6.3 Mte (4.1)	4.7 Mte (3.5)
	Anzahl Zyklen mean median	9.3 8	7.3 6
	Anzahl Patienten Nab-Paclitaxel	109 von 278 Patienten (39%)	113 von 280 Patienten (40%)
Effekt-schätzung	Dual Primary end-point OS	Gruppenvergleich	Pembro-Kombi vs. Kontrolle
	63.1% der Patienten hatten einen TPS ≥ 1%	HR (ITT)	0.64 (95% CI: 0.49-0.85)
		TPS <1% (N=194, 34.7%)	0.61 (95% CI: 0.38-0.98)
		TPS 1-49% (N=207, 37%)	0.57 (95% CI: 0.36-0.90)
		TPS ≥ 50% (N=146, 26.1%)	0.64 (95% CI: 0.37-1.10)
		95% CI (ITT)	0.49-0.85
		P-value	0.0008
	Dual Primary end-point PFS	Gruppenvergleich	Pembro-Kombi vs. Kontrolle
		HR	0.56
		95% CI	0.45-0.70
	P-value	<0.0001	
Secondary end-point ORR	Gruppenvergleich	Pembro-Kombi vs. Kontrolle	
	difference in %	19.5	
	95% CI	11.2-27.5	
	P-value	<0.0001	
Post Study Treatment N (%)	Atezolizumab	1 (0.4%)	2 (0.7%)
	Cisplatin	10 (3.6%)	5 (1.8%)
	Docetaxel	18 (6.5%)	7 (2.5%)

	Gemcitabin	24 (8.6%)	16 (5.7%)
	Nivolumab	2 (0.7%)	10 (3.6%)
	Ramucirumab	3 (1.1%)	1 (0.4%)
	Vinorelbin	7 (2.5%)	3 (1.1%)

Subgroup Analysis of Overall Survival

Overall OS HR 0.65 (95%CI 0.49-0.85)

Age < 65 yr HR 0.52 (95%CI 0.34-0.80), ≥ 65 yr HR 0.74 (95%CI 0.51-1.07)

Sex Male HR 0.69 (95%CI 0.51-0.94), Female HR 0.42 (95%CI 0.22-0.81)

ECOG performance-status score 0 HR 0.54 (95%CI 0.29-0.98), score 1 HR 0.66 (95%CI 0.48-0.90)

Taxane-based drug Paclitaxel HR 0.67 (95%CI 0.48-0.93), Nab-paclitaxel 0.59 (95%CI 0.36-0.98)

Gemäss Assessment Report der EMA liegt der **Reifegrad der OS-Daten bei 57%**. „Overall, a consistent treatment benefit could be observed across all endpoints at the time of the interim analysis. However, **more mature OS data are needed**“.

Ein Update der Daten bzw. die finale Analyse der Studie KN407, publiziert in J Thorac Oncol, 2020 Oct; 15(10): 1657.1669 (Paz-Ares L et al, a randomized, placebo-controlled trial of Pembrolizumab plus Chemotherapy in patients with metastatic Squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407) ergab nach einem medianen Follow-up von 14.3 Monaten eine Verbesserung im Gesamtüberleben im Median von 17.1 Monaten (95% CI 14.4 – 19.9) für Pembrolizumab plus Chemotherapie versus 11.6 Monate (95% CI 10.1-13.7) für Placebo plus Chemotherapie (HR 0.71 (95% CI 0.58-0.88)).

1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)

KEYNOTE 048 - Burtness B. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study; Lancet 2019;394:1915-1928 (NCT02358031)

Design und Einschlusskriterien

In dieser unverblindeten, aktiv kontrollierten, randomisierten open-label Phase-III-Studie wurden Patienten im Alter von 18 Jahren und älter einbezogen, die ein pathologisch bestätigtes HNSCC des Oropharynx, der Mundhöhle, des Hypopharynx oder Larynx hatten, welche rezidivierend oder metastasierend und nicht kurativ behandelbar waren durch lokale Therapie. Es wurde ein ECOG-Status von 0 oder 1 vorausgesetzt, ebenso ein messbarer Tumor nach RECIST v 1.1 sowie bekannte p16-Expression für oropharyngeale Karzinome.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit nasopharyngealen Karzinomen, einer fortschreitenden Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der kurativ beabsichtigten systemischen Behandlung einer loko-regional fortgeschrittenen Erkrankung, symptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem sowie nichtinfektiöser Pneumonitis in der Anamnese.

Intervention

Die Patienten wurden auf drei Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert durch den Prozentsatz der PD-L1-exprimierenden Tumorzellen (≥50% vs. <50%) sowie für oropharyngeale Tumore durch den p16-Status (positiv vs. negativ). Im ersten Studienarm wurden 301 Patienten mit Pembrolizumab 200mg alle 3 Wochen (q3w) für maximal 35 Zyklen behandelt. Im zweiten Studienarm erhielten 281 Patienten Pembrolizumab 200mg q3w über maximal 35 Zyklen sowie 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5 mg/ml*min) oder Cisplatin (100 mg/m²) q3w. Im dritten Studienarm wurden 300 Patienten mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5 mg/m²) oder Cisplatin (100 mg/m²) q3w behandelt und Cetuximab 400 mg/m² Ladedosis sowie anschl. 250 mg/m² q1w bis zur Progression, intolerable Toxizität oder Patienten- oder Arztentscheid. In den Studienarmen 2 und 3 haben jeweils 57% der Patienten Carboplatin und 43% Cisplatin erhalten.

Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde das Overall Survival (OS) bestimmt, welches als Zeit der Randomisierung bis zum Tod jeder Ursache definiert war. Im ursprünglichen Protokoll war das OS als sekundärer Endpunkt definiert, aber angesichts zunehmender Hinweise, dass das PFS ein schlechtes Surrogat für das OS bei Immuntherapie sei, wurde das OS als primärer Endpunkt festgelegt. Die Änderung erfolgte vor jedwelcher Datenanalyse.

Die Resultate des OS wurden entsprechend der PD-L1-Expression berechnet.

PD-L1-Expression CPS \geq 1:

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n=242	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 235	Pembrolizumab-Monotherapie n = 257	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 255
Gesamtüberleben (OS)				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	177 (73%)	213 (91%)	197 (77%)	229 (90%)
Median in Mte (95 % CI)	13,6 (10,7-15,5)	10,4 (9,1-11,7)	12,3 (10,8-14,3)	10,3 (9,0-11,5)
Hazard-Ratio	0,65 (95% CI 0,53-0,80)		0,74 (95% CI 0,61-0,90)	
p-Wert	0,00002		0,00133	

PD-L1-Expression CPS \geq 1 bis < 20:

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 116	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 125	Pembrolizumab-Monotherapie n = 124	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 133
Gesamtüberleben (OS)				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Median in Mte (95 % CI)	12,7 (9,4-15,3)	9,9 (8,6-11,5)	10,8 (9,0-12,6)	10,1 (8,7-12,1)
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,71 (95% CI 0,54-0,94)		0,86 (95% CI 0,66-1,12)	
OS-Rate nach 6 Mte (95 % KI)	76,7 (67,9-83,4)	77,4 (69,0-83,8)	67,6 (58,6-75,1)	78,0 (70,0-84,2)
OS-Rate nach 12 Mte (95 % KI)	52,6 (43,1-61,2)	41,1 (32,4-49,6)	44,0 (35,1-52,5)	42,4 (33,9-50,7)
OS-Rate nach 24 Mte (95 % KI)	25,9 (18,3-34,1)	14,5 (9,0-21,3)	22,0 (15,1-29,6)	15,9 (10,3-22,6)

PD-L1-Expression CPS \geq 20:

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n=126	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 110	Pembrolizumab-Monotherapie n=133	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 122
Gesamtüberleben (OS)				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Median in Mte (95 % KI)	14,7 (10,3-19,3)	11,0 (9,2-13,0)	14,8 (11,5-20,6)	10,7 (8,8-12,8)
Hazard-Ratio	0,60 (95% CI 0,45-0,82)		0,58 (95% CI 0,44-0,78)	
p-Wert	0,00044		0,00010	
OS-Rate nach 6 Mte (95 % KI)	74,6 (66,0-81,3)	80,0 (71,2-86,3)	74,4 (66,1-81,0)	79,5 (71,2-85,7)
OS-Rate nach 12 Mte (95 % KI)	57,1 (48,0-65,2)	46,1 (36,6-55,1)	56,4 (47,5-64,3)	44,9 (35,9-53,4)
OS-Rate nach 24 Mte (95 % KI)	35,4 (27,2-43,8)	19,4 (12,6-27,3)	35,3 (27,3-43,4)	19,1 (12,7-26,6)

Ebenfalls als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) festgelegt, definiert als Zeit der Randomisierung bis zur radiographisch bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeder Ursache. Die PFS-Daten wurden ebenfalls entsprechend der PD-L1-Expression aufgeteilt ausgewiesen:

PD-L1-Expression CPS \geq 1:

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n=242	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 235	Pembrolizumab-Monotherapie n = 257	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 255
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	212 (88%)	221 (94%)	228 (89%)	237 (93%)
Median in Mte (95 % CI)	5,1 (4,7-6,2)	5,0 (4,8-6,0)	3,2 (2,2-3,4)	5,0 (4,8-6,0)
Hazard-Ratio	0,84 (95% CI 0,69-1,02)		1,13 (95% CI 0,94-1,36)	
p-Wert	0,03697		0,89580	

PD-L1-Expression CPS \geq 1 bis < 20:

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 116	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 125	Pembrolizumab-Monotherapie n = 124	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 133
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Median in Mte (95 % CI)	4,9 (4,2-5,3)	4,9 (3,7-6,0)	2,2 (2,1-2,9)	4,9 (3,8-6,0)
Hazard-Ratio	0,93 (95% CI 0,71-1,21)		1,25 (95% CI 0,96-1,61)	

PD-L1-Expression CPS \geq 20:

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n=126	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 110	Pembrolizumab-Monotherapie n=133	Cetuximab + Platin-Chemotherapie + 5-FU n = 122
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Median in Mte (95 % KI)	5,8 (4,7-7,6)	5,3 (4,9-6,3)	3,4 (3,2-3,8)	5,3 (4,8-6,3)
Hazard-Ratio	0,76 (95% CI 0,58-1,01)		0,99 (95% CI 0,76-1,29)	
p-Wert	0,02951		0,46791	

Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden die Anzahl Patienten, die nach 6 und 12 Monaten progressionsfrei sind, die objektive Ansprechrate (ORR) sowie die Dauer des Ansprechens (Zeit von der ersten kompletten oder partiellen Antwort bis zur radiographisch bestätigten Progression oder Tod jeder Ursache als explorativer Endpunkt) definiert. Zudem wurde die Sicherheit und Verträglichkeit erhoben. Die Änderung der Baseline in Global Health Status oder QoL wurden ebenfalls erhoben, die Resultate wurden aber nicht in der vorgelegten Publikation dargestellt.

Nachdem bei den ersten 14 Teilnehmern der Pembrolizumab + Chemotherapie-Gruppe drei Todesfälle (zwei durch Krankheitsprogression und einer durch ein unerwünschtes Ereignis) aufgetreten waren, wurde die Zuordnung zu dieser Gruppe vom 13. August 2015 bis 2. Oktober 2015 ausgesetzt. Die Wiederaufnahme im Oktober erfolgte nachdem der Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss die Sicherheitsdaten von 20 Teilnehmenden dieser Gruppe geprüft hatte, die zwei Studienzyklen abgeschlossen hatten.

2L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)

KEYNOTE 040 - Cohen EEW et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study; Lancet 2019: 156-167 (NCT02252042)

Design und Einschlusskriterien

In der randomisierten open-label Phase-III-Studie wurden Patienten im Alter von 18 Jahren und älter einbezogen, die ein histologisch oder zytologisch bestätigtes Plattenzellkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx hatten, die unheilbar waren durch lokale Therapien, Progression während oder nach platinhaltiger Behandlung für rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung oder ein Rezidiv oder eine Progression innerhalb von 3-6 Monaten nach vorgängiger multimodaler platinhaltiger Therapie für lokal fortgeschrittener Erkrankung, nach zwei oder weniger Therapielinien für rezidivierende oder metastasierende Erkrankung, bekannte HPV p16-Status für oropharyngealer Tumor, bekannter PD-L1-Expressions-Status, mindestens eine messbare Läsion entsprechend RECIST Version 1.1 und ECOG-Performancestatus von 0 bis 1.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss einer Therapie für lokoregional fortgeschrittenem oder rezidivierendem Tumor oder vorgängiger Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor eine Krankheitsprogression erlitten.

Intervention

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), p16-Status im Oropharynx (positiv oder negativ) sowie dem PD-L1-Expressions-Status ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$).

In der Gruppe 1 wurden 247 Patienten eingeschlossen, die während maximal 24 Monaten mit Pembrolizumab 200 mg i.v. q3w behandelt wurden.

In der Gruppe 2 wurden 248 Patienten nach Entscheid des Studienarztes therapiert. 65 Patienten erhielten Methotrexat 40 mg/m² i.v. q1w (Steigerung bis 60 mg/m² möglich sofern keine Toxizität vorhanden war), 110 Patienten wurden mit Docetaxel 75 mg/m² i.v. q3w behandelt und 73 Patienten erhielten Cetuximab i.v. q1w (Ladedosis 400 mg/m², anschließend 250 mg/m²).

Die Patienten in beiden Gruppen waren vergleichbar. Es wurden mehr als 80% Männer in die Studie eingeschlossen. 26% der Probanden hatten eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$, mehr als die Hälfte der Probanden hatten vorgängig eine Erstlinien-Therapie für rezidivierende oder metastasierende Erkrankung, knapp ein Viertel eine Zweitlinien-Therapie. Mehr als die Hälfte hatte vorgängig bereits eine Cetuximab-Therapie.

Primärer Endpunkt

Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ betrug das als primärer Endpunkt definierte mediane OS 11,6 Monate (95% KI: 8,3; 19,1) bei Patienten unter Pembrolizumab gegenüber 6,6 Monaten (95% KI: 4,8; 9,2) bei Patienten unter Standardtherapie. Die OS Hazard Ratio betrug bei diesen Patienten unter Pembrolizumab im Vergleich zur Standardtherapie 0,53 (95% KI: 0,35; 0,81; nominaler p-Wert = 0,00136; stratifizierter Log-Rank Test).

Sekundärer Endpunkt

Als sekundäre Endpunkte galten das PFS, die ORR und die Ansprechdauer. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ betrug das mediane PFS 3,5 Monate (95% KI: 2,1; 6,3) bei Patienten unter Pembrolizumab gegenüber 2,1 Monaten (95% KI: 2,0; 2,4) bei Patienten unter Standardtherapie. Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 26,6% bei Patienten unter Pembrolizumab gegenüber 9,2% bei Patienten unter Standardtherapie. Die mediane Ansprechdauer wurde nicht erreicht (Bereich: 2,7 bis 13,8+) bei Patienten unter Pembrolizumab gegenüber 6,9 Monaten (Bereich: 4,2 bis 18,8) bei Patienten unter Standardtherapie. Insgesamt erreichten 9 Patienten (66%) unter Pembrolizumab mehr als 6 Monate gegenüber 2 Patienten (50%) unter Standardtherapie

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)

KEYNOTE 170 - Armand P et al; Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma; J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299 (NCT02576990)

Design

In dieser Studie wurden die Resultate der Studien KEYNOTE-013 und KEYNOTE-170 zusammengefasst.

Bei KEYNOTE-013 handelt es sich um eine internationale open-label-multikohorten Phase IB-Studie (NCT01953692), bei KEYNOTE-170 handelt es sich um eine internationale open-label-multizentrische

multikohorten Phase II-Studie (NCT02576990) zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit rrPMBCL oder Richter Syndrom.

Ein- und Ausschlusskriterien

In beiden Studien wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit Diagnose einer PMBCL mit ECOG 0 oder 1 und einer adäquater Organfunktion eingeschlossen. In KEYNOTE-013 wurden Patienten berücksichtigt die nach autologer Stammzelltransplantation (SZT) einem Rückfall erlitten oder die nicht geeignet waren für eine autologe STZ. In KEYNOTE-170 wurden Patienten berücksichtigt, die nicht geeignet waren für eine autologe STZ. mit rrPMBCL nach mindestens 2 vorgängigen Therapielinien. In beiden Studien wurden Patienten ausgeschlossen bei denen eine aktive ZNS-Beteiligung, eine Autoimmunerkrankung mit systemischer Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre, Pneumonitis in der Anamnese sowie vorherige Checkpoint- oder Kostimulatoren-gerichtete Immuntherapie vorlag.

Intervention

In KEYNOTE-013 erhielten die ersten 10 Patienten Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen (q2w), die weiteren 11 Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg q3w, in KEYNOTE-170 erhielten alle 53 Patienten Pembrolizumab 200 mg q3w. Die Therapie wurde während maximal 35 Zyklen oder bis 2 Jahre bis zur dokumentierten Progression durch den Investigator, unakzeptabler Toxizität oder Rückzug des Patienten durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 31 (von 22-62) Jahren in KN-013 bzw. 33 (von 20-61) in KN-170. In KN 013 waren 14 (67%) Frauen, in KN-170 30 (57%) Frauen. Alle Patienten haben im Mittel vorgängig 3 Therapielinien erhalten (KN-013: 2-9; KN-170: 2-8). Alle Patienten haben vorgängig Rituximab erhalten, 15 (17%) in KN-013 und 17 (32%) in KN-170 eine Radiotherapie und 8 (38%) in KN-013 und 14 (26%) in KN-170 eine Transplantation. Das mittlere Follow-up betrug 29.1 Monate (0.6-49.6 Monate) in KN-013 und 12.5 Monate (0.1.-25.6 Monate) in KN-170.

Primäre Endpunkte

In KEYNOTE-013 waren der primäre Endpunkt die ORR und Sicherheit, in KEYNOTE-170 ORR (Bestimmung durch verblindete unabhängige zentrale Überprüfung):

Resultate	KEYNOTE-013 (n = 21)	KEYNOTE-170 (n =53)
Overall response	48% (95% CI 26-70)	45% (95% CI 32-60)
▪ Complete response	33% (95% CI 15-57)	13% (95% CI 6-35)
▪ Partial response	14% (95% CI 3-36)	32% (95% CI 20-46)
Stabile Erkrankung	24 (95% CI 8-47)	9 (95% CI 3-21)
Progression	19 (95% CI 5-42)	23 (95% CI 12-36)
Nicht evaluierbar (Dropoff)	5 (95% CI 0-24)	0
Kein Assessment	5 (95% CI 0-24)	23 (95% CI 12-36)
Mittlere Zeitdauer bis zur Response, Mte (Range)	2.7 (1.4-3.4)	2.9 (2.4-8.5)
Mittlere Dauer der Response, Mte (Range)	NR (1.9+ bis 39.8+)	NR (1.1+ bis 22.0+)

In KN-013 hatten 78% aller Patienten eine Responsedauer von ≥ 12 Monate, in KN-170 76%. 13 (72%) von 18 beurteilbaren Patienten in KN-013 und 30 (75%) von 40 beurteilbaren Patienten hatten eine Reduktion in der Läsions-Grösse. Zwei Patienten in KN-013 und 1 Patient in KN-170 konvertierten von einer partiellen Response zu einer kompletten Response nach ca. einem Jahr. 4 Patienten der KN-013, die die 2 Jahre Therapie komplettiert hatten, blieben in einer kompletten Response nach dem Daten-Cutoff, 2 davon für mehr als 1 Jahr nach Behandlung ohne weitere Therapie.

Sekundäre Endpunkte

Die wichtigsten sekundären Endpunkte beinhalten die Dauer der Antwort, PFS und OS in beiden Studien, in KEYNOTE-170 zudem die Sicherheit und Verträglichkeit.

Resultate	KEYNOTE-013 (n = 21)	KEYNOTE-170 (n =53)
PFS Mte (Range)	10.4 (3.4 bis nicht erreicht)	5.5 Mte (2.8 bis 12.1)
PFS nach 12 Mte (%)	47%	38%
Tot zum Zeitpunkt des Data-Cutoff	11 (53%)	24 (45%)
mOS Monate (Range)	31.4 (4.9 bis nicht erreicht)	nicht erreicht (7.3 - nicht erreicht)
OS nach 12 Monaten	65%	56%

Nach der Pembrolizumab-Therapie erhielten gesamthaft 9 Patienten eine SZT (4 autolog, 5 allogene). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 14,4 Monate für alle 9 Patienten. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs waren alle Patienten mit autologer SZT am Leben und gaben an, dass sie noch vollständig ansprachen. Von den Patienten mit allogener SZT waren 3 am Leben und in Remission, ein Patient lebte mit rezidivierender Erkrankung und ein Patient verstarb an fortschreitender Erkrankung.

2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)

KEYNOTE 158 - Marabelle A. et al, Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study, J Clin Oncol., 2020 Jan 1;38(1):1-10 (NCT02628067)

Design

In die nichtrandomisierte, einarmige open-label multizentrische Phase-II-Studie wurden insgesamt 233 Patienten eingeschlossen mit MSI-H/dMMR nichtkolorektalem Karzinom aus 55 Zentren in 18 Ländern. Insgesamt wurden 27 Tumortypen einbezogen, am häufigsten Endometrium-, Magen-, Gallengang-, Pankreas-, Dünndarm- und Ovarialkarzinom.

Patienten mit folgenden Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen:

Kohorte A: Analkarzinom

Kohorte B: Gallenadenokarzinom

Kohorte C: gute und moderat differenzierte neuroendokrine Tumore der Lunge, Appendix, Dünndarm, Rektum oder Pankreas

Kohorte D: Endometriumkarzinom

Kohorte E: Plattenepithelkarzinom der Zervix

Kohorte F: Vulvarkarzinom

Kohorte G: SLCL

Kohorte H: Mesotheliom

Kohorte I: papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Kohorte J: Speicheldrüsenkarzinom (Sarkome und Mesenchymale Tumore ausgeschlossen)

Kohorte K: alle anderen soliden Tumoren (ausser Kolorektalkarzinom) mit MSI-H/dMMR

Einschlusskriterien

Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die 18-jährig oder älter waren mit einem histologisch/zytologisch bestätigten fortgeschrittenen nicht resezierbar und/oder metastasierendem nichtkurierbarem nichtkolorektalem soliden Tumor mit Krankheitsprogression oder Intoleranz zu vorhergehenden Standardtherapien. Durch zentrale radiologisch festgestellte Erkrankung (RECIST Version 1.1), ECOG 0 oder 1 und adäquater Organfunktion.

Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die eine vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder einem Studienmedikament 4 Wochen oder weniger vor Beginn der Studienmedikation erhielten oder die eine Chemotherapie, targeted small molecule-Therapie oder Radiotherapie 2 Wochen oder weniger vor Beginn der Studienmedikation erhielten. Weiter wurden Patienten mit Immunschwäche oder Patienten, die systemische Steroide 7 Tage oder weniger vor Studienbeginn erhielten, Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, welche 2 Jahre oder weniger vor Studienbeginn eine systemische Therapie verlangte (ausgenommen Ersatztherapie (z.B. Thyroxin, Insulin, Steroideersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophysen-Insuffizienz)), Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen oder karzinomatöser Meningitis, Patienten mit aktiver nicht-infektiöser Pneumonitis oder aktiver Infektion, die eine systemische Therapie erfordert, Patienten mit früherer anti-PD-1, -PD-L1 oder -PD-L2-Therapie, Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von HIV, aktiver Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion, oder Patienten, die einen Lebendimpfstoff 30 Tage oder weniger vor Studienbeginn erhielten, ausgeschlossen.

Intervention:

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg q3w für maximal 35 Zyklen bzw. approximativ 2 Jahre.

Primärer Endpunkt:

Als primärer Endpunkt wurde die ORR ermittelt: 34.3% (95% CI, 28.35 bis 40.8). 23 (9.9%) der Patienten hatten eine CR und 57 (24.5%) eine PR. Die Zeit bis zur Antwort betrug bei den Patienten, die eine objektive Response hatten 2.1 Monate (Range: 1.3 bis 10.6 Monate).

Sekundäre Endpunkte:

Als sekundäre Endpunkte wurden die DOR, das PFS, das OS, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit ermittelt.

DOR wurde nicht erreicht (Range: 2.9 bis 31.3+ Monate), 86.9% der Patienten hatten eine DOR von länger als 12 Monate, 77.6% der Patienten eine DOR von 24 Monaten oder länger (Schätzung nach Kaplan-Meier).

Das mediane PFS betrug 4.1 Monate (95% CI, 2.4 bis 4.9 Monate), 33.9% erreichten 12 Monate bzw. 29.3% 24 Monate (Schätzung nach Kaplan-Meier).

Das mediane OS betrug 23.5 Monate (95% CI, 13.5 Monate bis nicht erreicht), 60.7% erreichten 12 Monate bzw. 48.9% 24 Monate (Schätzung nach Kaplan-Meier).

Übersicht der Resultate nach Tumorart

TABLE 3. Antitumor Activity for Tumor Types With Greatest Enrollment

Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	–

NOTE. Efficacy analyses included all patients who received at least one dose of pembrolizumab. Only confirmed responses are included. Response was assessed per RECIST version 1.1 by independent central radiologic review.

Abbreviations: +, no progressive disease by the time of last disease assessment; CR, complete response; DOR, duration of response; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response.

2L nicht resezierbares und metastasiertes kolorektales Karzinom (rCRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)

KEYNOTE 164 - Le DT et al, Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164, J.Clin Oncol, 2020 Jan 1;38(1):11-19 (NCT02460198)

Design

In der internationalen, open-label, nicht-randomisierten multizentrischen-Phase-II-Studie wurden 124 Patienten eingeschlossen. Die Patienten waren 18-jährig oder älter mit vorgängig behandeltem unresezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierendem MSI-h und/oder dMMR CRC, die ≥ 2 Standardtherapien inkl. Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan mit oder ohne EGFR-Antikörper (Kohorte A: 61 Patienten) oder ≥ 1 Standardtherapie (Kohorte B: 63 Patienten) erhalten hatten.

Einschlusskriterien

In Frage kamen Patienten, die von der Standardbehandlung zurücktraten und für eine erneute Behandlung mit denselben Therapien nicht in Frage kamen. In beiden Kohorten wurden Patienten mit vorhergehender adjuvanter Therapie als Patienten mit einer vorherigen Therapielinie gezählt, wenn die Krankheit dieser Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung fortgeschritten war. Darüber hinaus hatten die Patienten ECOG von 0 oder 1, Lebenserwartung ≥ 3 Monate, ≥ 1 messbare Läsion pro RECIST Version 1.1 (v1.1) und eine adäquate Organfunktion.

Ausschlusskriterien

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie zuvor monoklonale Antikörper, Chemotherapie, gezielte niedermolekulare Therapie oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn erhalten hatten. Weiter wurden Patienten mit vorheriger Anti-PD-1, PD-L1 oder PD-L2-Therapie, Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, Patienten mit aktiver Malignität, die eine Behandlung erforderte, Patienten mit aktiver Infektion, die eine systemische Behandlung bedingte, sowie Patienten mit bekannter Vorgeschichte von HIV, interstitielle Lungenerkrankung oder aktiver nicht-infektiöser Pneumonitis, aktiver Hepatitis-B- oder -C-Virus-Infektion ausgeschlossen.

Intervention

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg q3w für maximal 35 Zyklen bzw. approximativ 2 Jahre.

Primärer Endpunkt

Als primäre Endpunkte wurde die ORR erfasst, gegliedert nach Kohorte:

Kohorte A: 33% (95% CI; 21-46). Von den total 20 Patienten mit einer ORR hatten 2 eine CR und 18 eine PR, 11 Patienten (18%; 95% CI, 9-30) hatten eine SD mit einer DCR von 51% (95 CI, 38-64). Die mediane Zeit bis zur Antwort betrug 4.3 Monate (Range: 1.8 bis 24.9 Monate).

Kohorte B: 33% (95% CI; 22-46). Von den total 21 Patienten mit einer ORR hatten 5 eine CR und 16 eine PR, 15 (24%; 95% CI, 14-36) hatten eine verlängerte SD mit einer DRC von 57% (95% CI, 44-75). Die mediane Zeit bis zur Antwort betrug 3.9 Monate (Range: 1.8 bis 12.5 Monate).

Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden die DOR, das PFS, das OS sowie die Sicherheit und Verträglichkeit ermittelt.

Weder in der Kohorte A noch in der Kohorte B wurde das DOR erreicht (Kohorte A: Range 6.2 bis 31.3+ Monate, Kohorte B: Range 4.4 bis 23.6+ Monate).

In der Kohorte A gab es bis zum Data Cutoff 42 (69%) PFS Events. Das mittlere PFS betrug 2.3 Monate (95% CI, 2.1-8.1). 34% erreichten 12 Monate bzw. 31% 24 Monate (Schätzung nach Kaplan-Meier).

In der Kohorte B gab es bis zum Data Cutoff 39 (62%) PFS Events. Das mittlere PFS betrug 4.1 Monate (95% CI, 2.1-18.9). 41% erreichten 12 Monate bzw. 37% 24 Monate (Schätzung nach Kaplan-Meier).

In der Kohorte A betrug das mittlere OS 31.4 Monate (95% CI, 21.4 Monate bis nicht erreicht). 72% erreichten 12 Monate bzw. 55% 24 Monate (Schätzung nach Kaplan-Meier).

In der Kohorte B wurde das mittlere OS nicht erreicht (95% CI, 19.2 Monate bis nicht erreicht). 72% erreichten 12 Monate bzw. 63% 24 Monate (Schätzung nach Kaplan-Meier).

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)

KEYNOTE 177 - André T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer, N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218 (NCT02563002)

Design und Einschlusskriterien

In dieser multizentrischen open-label randomisierten Phase-III-Studie wurden Patienten ≥ 18 Jahren eingeschlossen mit einem lokal bestätigten dMMR oder MSI-H CRC Status IV mit messbarer Erkrankung gemäss RECIST Version 1.1, einem ECOG 0 oder 1 innerhalb von 10 Tagen vor Studienbeginn, einer Lebenserwartung von mindestens 2 Monaten, eine messbare Krankheit sowie eine adäquate Organfunktion. Weibliche Teilnehmende im gebärfähigen Alter und die männlichen Teilnehmer mussten eine adäquate Kontrazeption anwenden vom Studienstart bis 180 Tage nach SOC-Therapie oder 120 Tage nach der letzten Pembrolizumab-Dosis.

Ausschlusskriterien

Patienten wurden ausgeschlossen bei vorhergehender systemischer Therapie für CRC Status IV, evtl. adjuvante Chemotherapie für CRC musste spätestens 6 Monate vor Randomisierung der Studie abgeschlossen sein, bei einer Teilnahme an anderen Studien, bei aktiver Autoimmunerkrankung, welche innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Behandlung verlangte, bei Diagnose einer Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie oder andere immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung der Studie, bei Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung der Studie, bei bekannten aktiven Metastasen des ZNS und/oder karzinomatöse Meningitis, bei grossen chirurgischer Eingriff, offener Biopsie oder signifikanter traumatische Verletzung innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung der Studie, bei vorheriger Therapie mit Checkpoint-Inhibitor, bei weiteren Malignitäten, die fortschreiten oder aktiver Behandlung bedürfen mit Ausnahme eines nicht melanomatösem Hautkrebs, der potentiell kurativ behandelt wurde sowie eines in situ Zervixkarzinoms, bei Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen nach geplantem Beginn der Studienmedikation, bei HIV, Hep B oder Hep C in Anamnese, bei aktiver Tuberkulose in Anamnese, bei aktiver Infektion, die eine systemische Behandlung bedingt sowie bei bekannten psychiatrischen Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. Weiter wurden Schwangere, Stillende oder Frauen mit Kinderwunsch innerhalb der geplanten Studiendauer ausgeschlossen, beginnend mit Screening-Besuch bis 180 Tage nach letzter SOC-Dosis oder 120 Tage nach letzter Pembrolizumab-Dosis.

Intervention

Insgesamt erhielten 153 Probanden Pembrolizumab 200 mg q3w für maximal 35 Zyklen. Demgegenüber erhielten 154 Probanden eine Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes:

mFOLFOX6 i.v. q2w

mFOLFOX6 + Bevacizumab i.v. q2w

mFOLFOX6 + Cetuximab i.v. q2w

FOLFIRI i.v. q2w

FOLFIRI + Bevacizumab i.v. q2w

FOLFIRI + Cetuximab i.v. q2w

Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte waren das PFS und OS definiert:

PFS (Zeitrahmen: bis 24 Monate)

16.5 Monate (KEYTRUDA: 95% KI: 5,4; 32,4) vs. 8.2 Monate (SOC: 95% KI: 6,1; 10,2)

HR: 0.6 (95% KI; 0.45-0.80; p-Wert 0.0002)

Da die Annahme der proportional Hazards verletzt wurde, wurde eine Analyse der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit durchgeführt. Die geschätzte eingeschränkte mittlere Überlebenszeit für das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten Nachbeobachtung betrug 13,7 Monate (95% KI, 12,0 bis 15,4) in der Pembrolizumab-Gruppe im Vergleich zu 10,8 Monaten (95% KI, 9,4 bis 12,2) in der Chemotherapie-Gruppe.

Auszug Fachinformation: „Der Prozentsatz an Patienten mit einer Ansprechdauer \geq 24 Monaten (basierend auf einer Kaplan-Meier Schätzung) betrug 83% bei Patienten unter Pembrolizumab versus 35% bei Patienten unter Chemotherapie.“

OS (Zeitrahmen: bis 36 Monate)

Daten noch nicht ausgereift (Auszug Fachinformation: 66% der erforderlichen Anzahl von Ereignissen für die endgültige OS-Analyse).

Zum Zeitpunkt des Data-Cutoff haben 56 von 154 Patienten (36%) der Chemotherapie-Gruppe ein Crossover zu Pembrolizumab gemacht nach bestätigter Progression der Erkrankung.

Sekundäre Endpunkte

Als sekundärer Endpunkt war das ORR (Zeitrahmen: bis 24 Monate) definiert. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

KEYTRUDA, n (%): 67 (43.8) (Auszug Fachinformation: 44% (95% KI: 35,8; 52.0))

SOC, n (%): 51 (33.1) (Auszug Fachinformation: 33% (95% KI: 25,8; 41.1))

Sicherheit / Verträglichkeit nach Indikation

Da die Sicherheitsprofile in den Zulassungsstudien jeweils ähnlich war wie das bereits etablierte Sicherheitsprofil, wird diesbezüglich auf die Fachinformation von KEYTRUDA verwiesen.

Medizinische Leitlinien nach Indikation

1L nichtplatteneitheliales NSCLC (KN189), Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin

1L platteneitheliales NSCLC (KN407), Kombination mit Paclitaxel + Carboplatin

Bei nichtkleinzelligen metastasierten Lungenkarzinomen (ohne Treiber Mutationen) wird bei einer PD-L1-Expression \geq 50% Pembrolizumab in Monotherapie eingesetzt:

ESMO

„The phase III **KEYNOTE-024** study has established the role for pembrolizumab as first-line treatment in patients with untreated, advanced NSCLC and tumour characterised by PD-L1 expression \geq 50% [62], in absence of EGFR mutation or ALK translocations. In KEYNOTE-024, 1934 patients were screened to identify 500 patients (30%) with tumour PD-L1 expression \geq 50%. Of these patients, 305 patients were randomised to receive 200 mg pembrolizumab every 3 weeks (up to 2 years) or 4–6 cycles of standard platinum-doublet ChT. All efficacy measures favoured pembrolizumab, including objective response rate (ORR 45% versus 28%), progression-free survival [PFS, hazard ratio (HR) 0.5, 95% confidence interval (CI) 0.37–0.68, $P < 0.001$] and overall survival (OS, HR 0.6, 95% CI 0.41–0.89, $P = 0.005$). Safety and QoL also favoured pembrolizumab [93]. Continued follow-up has further emphasised the effectiveness of pembrolizumab, with median OS (mOS) doubled in those who received pembrolizumab compared with ChT (30 versus 14 months).“

Bei einer PD-L1-Expression $<$ 50% wurde als Erstlinientherapie bisher Platin plus, ein Drittgenerations-Zytostatikum (z.B. Cisplatin + Vinorelbin / Cisplatin + Gemcitabin / Cisplatin + Pemetrexed / Cisplatin + Docetaxel / Carboplatin + Paclitaxel) inklusive Pemetrexed \pm Bevacizumab eingesetzt (mit Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder Pemetrexed bei CR, PR oder SD⁵). Neu kann gemäss

⁵ CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease

ESMO Guideline unabhängig vom PD-L1 Status in erster Linie Pembrolizumab eingesetzt werden:
ESMO

First-line treatment of EGFR and ALK-negative NSCLC disease, regardless of PD-L1 status

Recently, results of the phase III trials KEYNOTE-189, IMpower150, IMpower132 and IMpower130 have brought new options for the therapeutic choices in first line of non-squamous NSCLC and trials KEYNOTE-407 and IMpower131 for patients with squamous NSCLC.

In **KEYNOTE-189**, patients with metastatic non-squamous NSCLC, PS 0–1, without sensitising EGFR or ALK mutations, were randomised to receive pemetrexed and cisplatin or carboplatin plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. The mOS in the pembrolizumab/ChT arm was 22.0 months (95% CI 19.5-25.2) versus 10.7 months (95% CI 8.7-13.6) in the ChT arm (HR 0.56, 95% CI 0.45–0.70, $P < 0.00001$). The PFS also favoured the pembrolizumab/ChT combination (HR 0.48, 95% CI 0.40-0.58, $P < 0.00001$). The OS benefit of pembrolizumab/ChT was observed in all PD-L1 tumour subgroups. Based on the results from KEYNOTE-189, pembrolizumab in combination with pemetrexed and a platinum-based ChT should be considered a standard option in metastatic non-squamous NSCLC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. [...]

KEYNOTE-407 is a randomised, placebo-controlled study of patients with metastatic squamous NSCLC.

Patients were randomised 1:1 to receive carboplatin and paclitaxel every 3 weeks or nab-P weekly plus pembrolizumab or placebo for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for a total of 35 treatments. The combination of ChT plus pembrolizumab was associated with improved ORR (58.4% versus 35.0%; $P=0.0004$) and improved OS (HR 0.64, mOS 15.9 versus 11.3 months, $P=0.0008$). The benefit in OS was seen across PD-L1 expression strata (TPS < 1% HR 0.61, TPS 1%-49% HR 0.57, TPS \geq 50% HR 0.64). No new safety concerns were observed. Addition of pembrolizumab to ChT maintained or improved HRQoL measurements relative to baseline and improved HRQoL versus ChT alone at weeks 9 and 18. Results from KEYNOTE-407 place the combination of pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel or nab-P as a standard choice in patients with metastatic squamous NSCLC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

NCCN

Nichtplatteneitheliales NSCLC, First-line therapy:

Preferred:

- Pembrolizumab (Category 1) OR
- (Carboplatin or Cisplatin) + Pemetrexed + Pembrolizumab (Category 1) OR
- Atezolizumab

Other recommended

- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab (Category 1) OR
- Carboplatin + Albumin-bound Paclitaxel + Atezolizumab (Category 1) OR
- Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + (Carboplatin or Cisplatin)

NCCN

Platteneitheliales NSCLC, First-line therapy:

Preferred:

- Pembrolizumab (Category 1) OR
- Carboplatin + (Paclitaxel or albumin-bound Paclitaxel) + Pembrolizumab (Category 1) OR
- Atezolizumab

Other recommended

- Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Carboplatin

1L Platteneithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)

2L Platteneithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)

Die interdisziplinären Empfehlungen zur Therapie 2020/21 (www.onkologie2020.eu) empfehlen primär das EXTREME-Schema bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Bei eingeschränktem Allgemeinzustand werden Methotrexat oder Docetaxel wöchentlich empfohlen. Nach Platinvorbehandlung werden Nivolumab und Pembrolizumab empfohlen als Monotherapien.

In den deutschen Leitlinien zu Mundhöhlenkarzinomen von 2012 (abgelaufen) sowie denjenigen zu Larynxkarzinom (2019) und Plattenepithel-Adenokarzinom des Ösophagus (2019) wird die Pembrolizumab/Platin/5-FU-Therapie nicht erwähnt.

Die ESMO-Guidelines zu den Kopf-Hals-Tumoren sind von 2010.

In den NCCN-Guidelines vom März 2020 wird die Kombination von Pembrolizumab/Platin/5-FU wie das EXTREME-Schema als erste Therapieoption genannt beim rezidivierendem inoperablen oder metastasierendem nicht Nasopharyngealen Hals-Kopf-Karzinom. Bei ECOG 1-2 zeigen die NCCN-Evidenzblocks für Pembrolizumab bei Patienten mit CPS ≥ 20 die gleiche Wirksamkeit wie Cetuximab (Efficacy: 4: very effective: Cure unlikely, but sometimes provides long-term survival advantage).

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)

In den ESMO-Leitlinien von 2016 zur Behandlung des DLBCL und PMBCL ist Pembrolizumab noch nicht erwähnt.

Die NCCN-Leitlinien von Februar 2020 zur Therapie des refraktären oder rezidivierenden PMBCL empfehlen Pembrolizumab (Empfehlungskategorie 2A) sowie Nivolumab/Brentuximab-Vedotin (Empfehlungskategorie 2B).

Uptodate nennt die Checkpoint-Inhibitoren bei einer hohen Expression von PD-L1 bei rrPMBCL als wirksam und führt Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab-Vedotin als mögliche Therapien auf.

2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)

In der Schweiz liegen aktuell keine Leitlinien vor, die Pembrolizumab bei MSI-H/dMMR-Tumoren empfehlen.

In den deutschen S3-Leitlinien zum Endometriumkarzinom von 2018 wird aufgeführt, dass 23 - 35% der unselektierten Endometriumkarzinome eine hohe MSI aufweisen würden, auf eine allfällige spezifische Therapie wird nicht eingegangen.

Die S3-Leitlinien zum Magenkarzinom von 2018 erwähnen, dass Pembrolizumab in dieser Indikation von der FDA zugelassen sei, es derzeit aber unklar sei, ob Pembrolizumab mit den vorliegenden Daten auch in Europa zugelassen werden könne.

Die NCCN-Guidelines zum Magen- und Endometriumkarzinom erwähnen Pembrolizumab als mögliche Therapiealternative nach diversen Vortherapien, jedoch nur, sofern eine dMMR/MSI-H nachgewiesen wurde.

NCCN Gastric Cancer, 02.2020, Mai 2020:

„Based on the KEYNOTE trials, Pembrolizumab shows manageable toxicity and promising antitumor activity in patients with heavily pretreated PD-L1-positive or MSI-H/dMMR advanced gastroesophageal adenocarcinoma. Additional trials of Pembrolizumab in gastric and EGJ cancers are ongoing.“

Erwähnt wurden in den Leitlinien die KN-016 und KN-061 sowie KN-012 und KN-059.

NCCN Uterine Neoplasms, 01.2020, März 2020:

„Among patients with dMMR endometrial carcinoma who received pembrolizumab (n=15), the objective response rate was 52% and the disease control rate was 3% (3 complete response, 5 partial response and 3 stable disease). The FDA expanded pembrolizumab approval in 2017 to include treatment of unresectable or metastatic, MSI-high (MSI-H), or dMMR solid tumors that have progressed following prior treatment and that have no satisfactory alternative treatment options. The panel voted to include Pembrolizumab as a treatment option for MSI-H/dMMR endometrial tumors and recommends that recurrent endometrial tumors be tested for MSI-H or dMMR if not done previously.“

Die Daten wurden aus der Studie KN-158 zitiert.

2L nicht resezierbares und metastasiertes kolorektales Karzinom (rCRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)

In der Schweiz liegen aktuell keine Leitlinien vor, die Pembrolizumab bei MSI-H/dMMR-Tumoren empfehlen.

In den deutschen S3-Leitlinien zu CRC von 2019 wird darauf hingewiesen, dass der Nachweis eines MSI-Karzinoms die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren unterstützen könne. Zum Zeitpunkt der Leitlinien-Erstellung sind die immunologischen Checkpoint-Inhibitoren nicht zugelassen für die Behandlung des metastasierten CRC.

NCCN CRC, 04.2020, Juni 2020:

Die NCCN-Guidelines zum CRC erwähnen Pembrolizumab als mögliche Therapiealternative nach diversen Vortherapien, jedoch nur, sofern eine dMMR/MSI-H nachgewiesen wurde.

„Pembrolizumab, Nivolumab, and Ipilimumab for dMMR/MSI-H Disease in the Non-First-line Setting Based on these data, the panel recommends pembrolizumab, nivolumab, or nivolumab plus ipilimumab as subsequent-line treatment options in patients with metastatic MMR-deficient CRC. These therapies are only options for patients who have not previously received a checkpoint inhibitor. Clinical trials are ongoing to confirm the benefit of these drugs in this setting.”

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)

In der Schweiz liegen keine Leitlinien für die Behandlung des CRC vor.

Die S3-Leitlinien zum Kolorektalen Karzinom aus Deutschland vom Januar 2019 weisen darauf hin, dass Immun-Checkpoint Inhibitoren in ersten klinischen Untersuchungen bei vorbehandelten metastasierten CRC Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) Aktivität gezeigt haben. Angesichts der derzeit noch limitierten Datenlage wird bei Nachweis einer MSI zunächst eine Erstlinienbehandlung entsprechend dem RAS-Mutationsstatus empfohlen. In späteren Therapielinien sollte die Möglichkeit einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren evaluiert werden.

In evidenzbasierter Empfehlung mit Empfehlungsgrad A (Level of Evidence 1a) der Erstlinienchemotherapie sollen bei gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation in erster Linie Fluoropyrimidin-basierte Kombinationsregime mit infusionaler Verabreichung von 5-Fluorouracil, wie FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI oder mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin (vorwiegend mit Oxaliplatin, CAPOX) eingesetzt werden.

Als konsensbasierte Empfehlung sollte sich die Kombination mit einer zielrichtungswirksamen Substanz (anti-EGFR oder anti-VEGF) in erster Linie nach den vorrangigen Therapiezielen, den molekularbiologischen Charakteristika des Tumors und der Tumorlokalisation richten. Im Vordergrund der Therapieentscheidungen steht die Frage nach der Behandlung, mit der bei akzeptabler Verträglichkeit das längste Gesamtüberleben erreicht werden kann.

Die ESMO-Leitlinien zum metastasierenden CRC wurden 2014 publiziert.

In der ersten Linie werden ein zytotoxisches Duplet (FOLFOX, FOLFIRI) mit Bevacizumab oder mit einem anti-EGFR-Antikörper empfohlen. Auch FOLFOXIRI mit oder ohne Bevacizumab habe hohe RR erreicht. Die Wahl des Szenarios hänge von der molekularen Charakteristik des Tumors, des Behandlungsziels, der Toxizität der Arzneimittel, der Erkenntnis, dass anti-EGFR-Antikörper auch eine hohe Aktivität in späteren Linien haben sowie der Erwartungen des Patienten ab.

Sowohl die MSI als auch die Checkpoint-Inhibitoren werden in den ESMO-LL noch nicht erwähnt.

In den NCCN-Guidelines vom 15. Juni 2020 wird Pembrolizumab in der ersten Linie bei Patienten mit dMMR/MSI-H, die für eine intensive Therapie geeignet sind, aufgeführt. Neben Pembrolizumab werden folgende Therapieschemata in der ersten Linie empfohlen:

FOLFOX ± Bevacizumab

FOLFOX + (Cetuximab oder Panitumumab) (nur bei KRAS/NRAS/BRAF WT und linksseitigen Tumoren)

FOLFIRI ± Bevacizumab

FOLFIRI + (Cetuximab oder Panitumumab) (nur bei KRAS/NRAS/BRAF WT und linksseitigen Tumoren)

FOLFOXIRI ± Bevacizumab

Die Evidence Blocks zeigen betreffend Wirksamkeit, Qualität und Konsistenz der Evidenz bei allen obengenannten Arzneimitteln gleiche Werte (4 von 5). Bei Kombinationen mit Bevacizumab und anti-EGFR-Antikörper ist die Sicherheit schlechter (2) gegenüber den Dupletten und Pembrolizumab (3). Die Bezahlbarkeit ist bei den Dupletten am besten (3) gegenüber Bevacizumab und den Anti-EGFR-Antikörpern (2) und Pembrolizumab (2).

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

1L nichtplattene epitheliales NSCLC (KN189), Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin

Den grössten relativen Nutzen von einer Kombination Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinchemotherapie haben Patienten mit einem PD-L1 TPS ≥ 50%. Inwiefern der Nutzen, der mit einer Kombinationstherapie von Pembrolizumab plus Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie bei dieser Patientengruppe erzielt werden kann im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie grösser oder kleiner

oder vergleichbar ausfällt, kann derzeit nicht beurteilt werden resp. müsste in weiteren direktvergleichenden klinischen Studien untersucht werden. Diese liegen nicht vor. Ein Update der KN-189 Studie hat einen OS-Vorteil von 22.0 Monaten für die Pembrolizumab-Kombination versus 10.7 Monate für die Placebo-Kombination ausgewiesen. In der Subgruppe der High-Expressers (TPS \geq 50%) beträgt das mediane OS für die Placebokombination 10.1 Monate, das mediane OS für die Pembrolizumab-Kombination wurde noch nicht erreicht (vgl. Gadgeel S et al, J Clin Oncol 2020 May 10; 38(14): 1505-1517).

Das Update zur KN-024 (Pembrolizumab Monotherapie, High-Expreser-Patienten) hat ein medianes OS von 30 Monaten ausgewiesen für Pembrolizumab und von 14.2 Monaten für den Chemotherapie-Arm gezeigt.

1L plattenepitheliales NSCLC (KN407), Kombination mit Paclitaxel + Carboplatin

Im Rahmen der KEYNOTE 407-Studie wurde mit der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Carboplatin und (Nab-)Paclitaxel mit Chemotherapie verglichen. Gemäss finaler Analyse wurde das mediane OS mit der Pembrolizumab-Kombinationstherapie im Vergleich zur Chemotherapie von 11.6 Monaten auf 17.1 Monate verlängert (medianes Follow-up 14.3 Monate, vgl. Paz-Ares L et al, J Thorac Oncol 2020 Oct; 15(10):1657-1669).

In der KEYNOTE 024-Studie (KEYTRUDA Monotherapie in erster Linie bei metastasiertem NSCLC mit einem TPS \geq 50% – squamous und nonsquamous – wurde das mediane PFS von 6 Monaten auf 10.3 Monaten verlängert und das mediane OS von 14.2 Monaten auf 30.0 Monaten. Direkte Vergleichsstudien (Vergleich der Pembrolizumab-Monotherapie versus Pembrolizumab-Kombinationstherapie gemäss KEYNOTE 407 bei Patienten mit TPS \geq 50% und plattenepithelialer Histologie) fehlen. Im EMA Assessment Report heisst es hierzu: „*Since no trials provide a direct comparison between chemotherapy + Pembrolizumab versus Pembrolizumab alone in 1L NSCLC with PD-L1 expression TPS \geq 50%, it is unclear whether patients with high PD-L1 expression would benefit from the addition of chemotherapy to pembrolizumab.*“ Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Pembrolizumab-Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen wäre.

1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)

Mit der KEYNOTE-048 Studie liegt eine Head-to-Head-Studie mit der aktuellen Standardtherapie vor.

2L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)

Die Daten der Studie KEYNOTE-040 führten dazu, dass der Einsatz von KEYTRUDA zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem, nicht kurativ anzugehendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HNSCC, mit platin-basierter Chemotherapie-Vorbehandlung nur bei Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50% zugelassen wurde.

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)

Es liegen keine Head-to-Head-Daten mit anderen in dieser Indikation verwendeten Arzneimitteln vor. In der Studie KEYNOTE-204, deren klinischer Studienbericht von Swissmedic per Ende April 2021 eingefordert wird, wird Pembrolizumab gegen Brentuximab vedotin (BV) bei rrPMBCL verglichen. Eine Phase-II-Studie von BV bei rrPMBCL mit 15 Patienten wurde aufgrund des tiefen OR (13.3%; 2 von 15 Patienten) vorzeitig abgebrochen.

Es laufen diverse Studien mit Pembrolizumab in Kombination mit anderen Wirkstoffen:

Table 2. Ongoing clinical trials utilizing pembrolizumab in PMBCL.

Trial Intervention	Phase	Title	Line of Treatment	ClinicalTrials.gov identifier	Status; Estimated completion date
Pembrolizumab-RCHOP	1	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma or Grade 3b Follicular Lymphoma	First-line	NCT02541565	Recruiting; November 2020
Pembrolizumab and Tisagenlecleucel	1	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients (PORTIA)	Relapsed and/or refractory	NCT03630159	Recruiting; February 2023
Pembrolizumab and Vorinostat	1	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma	Relapsed and/or refractory	NCT03150329	Recruiting; July 2019
Pembrolizumab and Ibrutinib	1/1b	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	Relapsed and/or refractory	NCT02950220	Active, not recruiting; December 2019
Pembrolizumab, Dendritic Cell Therapy, and Cryosurgery	1/2	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma	Relapsed and/or refractory	NCT03035331	Recruiting; December 2021
Rituximab and Pembrolizumab	2	Rituximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma	Relapsed and/or refractory	NCT03401853	Recruiting; February 2021
Pembrolizumab after Stem Cell Transplant	2	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL	Relapsed and/or refractory	NCT02362997	Recruiting; December 2022

NCT, ClinicalTrials.gov identifier; PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma.

Aus: Tomassetti S. et al, Ther Adv Hematol, 2019, (10):1-12: doi: 10.1177/2040620719841591. eCollection 2019

2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)

Es liegen zurzeit keine Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln für die Therapie der MSI-H/dMMR-Tumore vor.

2L nicht resezierbares und metastasiertes kolorektales Karzinom (rCRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)

Es liegen zurzeit keine Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln für die Therapie der MSI-H/dMMR-Tumore vor.

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)

In der vorgelegten KEYNOTE-177-Studie wurden die SOC als Vergleichstherapien eingesetzt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für folgende beantragten Indikationen befristet als erfüllt:

- 1L nicht-plattenepitheliales NSCLC, Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie (KN189)
- 1L plattenepitheliales NSCLC, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin plus (Nab-)Paclitaxel (KN407)
- 1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)
- 2L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)
- Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)
- 2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)
- 2L nicht resezierbares oder metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)
- 1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es werden folgende Packungsgrößen angeboten:

- 1 Durchstechflasche 100mg Pembrolizumab/4ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 - 2 Durchstechflaschen 100mg Pembrolizumab/4ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- Die Dosierung beträgt fix 200mg Pembrolizumab alle 3 Wochen.

Beurteilung ausländischer Institute

1L nichtplatteneitheliales NSCLC, Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie

G-BA

Bei Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50% ist ein Zusatznutzen im Verhältnis zu zweckmässigen Vergleichstherapie (Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel) nicht belegt.

Bei Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ist ein Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab als Monotherapie) nicht belegt.

HAS ASMR

„KEYTRUDA en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, en traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.“

NICE (TA557)

„Pembrolizumab, with pemetrexed and platinum chemotherapy is recommended for use within the Cancer Drugs Fund, as an option for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours have no epidermal growth factor receptor (EGFR)- or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive mutations. It is only recommended if:

- *pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier if disease progresses and*
- *the company provides pembrolizumab according to the managed access agreement.“*

1L platteneitheliales NSCLC, Pembrolizumab in Kombination mit (Nab-)Paclitaxel plus Carboplatin

G-BA

Bei Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50% ist ein Zusatznutzen im Verhältnis zu zweckmässigen Vergleichstherapie (Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Paclitaxel oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel) nicht belegt.

Bei Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ist ein Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab als Monotherapie) nicht belegt.

HAS ASMR

„KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel en première ligne de traitement des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.“

NICE (TA600)

„Pembrolizumab, with carboplatin and paclitaxel, is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults only if:

- *pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if disease progresses, and*

- *the company provides pembrolizumab according to the managed access agreement.*”

1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)

2L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)

Der IQWiG-Bericht Nr. 889 zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region weist Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus. Der G-BA sprach Pembrolizumab als Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region in der Publikation vom 14. Mai 2020 einen geringen Zusatznutzen zu. Die Verlängerung im Gesamtüberleben wurde als deutliche Verbesserung bewertet. Im PFS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Betreffend Schlaflosigkeit zeigte sich ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. Zusammenfassend sei in einem von insgesamt 18 der betrachteten Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU gezeigt worden, welcher angesichts der Schwere der vorliegenden Erkrankung jedoch als nicht hinreichend erachtet wurde, um der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt einen Nachteil abzuleiten. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurde bei den schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU gezeigt. Bei Therapieunterbrüche wegen UAW sowie bei schweren UAW (Grad 3 und höher) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Im Detail zeigten sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen (SOC/PT, überwiegend schwere UAW (Grad ≥ 3)) Ergebnisse zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. Insgesamt würden, bedingt durch die Zunahme der schweren UAW, die Nachteile jedoch überwiegen. In der Gesamtbetrachtung stehe dem positiven Effekt einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens ein relevanter Nachteil bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber. Daher wurde in einer Abwägungsentscheidung vom G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fu zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Am 20. März 2019 hat NICE publiziert, dass es nicht in der Lage sei, eine Empfehlung zur Anwendung von Pembrolizumab im NHS zur Behandlung rezidivierender oder metastasierender Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses nach einer platinbasierten Chemotherapie abzugeben. Die Zulassungsinhaberin habe bestätigt, dass sie nicht beabsichtige, eine Begutachtung zu verlangen, da es unwahrscheinlich sei, dass die Technologie zu diesem Zeitpunkt in einem Behandlungspfad eingesetzt werde.

SMC

Hat von der Zulassungsinhaberin kein Gesuch für diese Indikation erhalten, weshalb keine Beurteilung gemacht wurde und eine Übernahme der Kosten deshalb nicht empfohlen wurde.

NCPE

In einem Rapid Review im Januar 2020 zu KEYTRUDA in der Indikation Monotherapie oder mit Platin und 5-FU für die Erstlinien-Therapie bei metastasierendem oder unsezierbarem rezidivierendem HNSCC bei Erwachsenen festgestellt, dass ein HTA empfohlen werde um die klinische Wirksamkeit sowie die Kosten-Nutzenwirkung von Pembrolizumab mit dem aktuellen SOC zu vergleichen. Das HTA ist ausstehend.

HAS

Nahm im Juni 2019 zur Kenntnis, dass das Labor die Aufnahme der Spezialität KEYTRUDA in diese Indikation nicht beantragte, und erinnerte die Öffentlichkeit daran, dass diese Spezialität nicht für die folgende Indikation zugelassen sei: *„als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses (SCCHN), deren Tumoren PD-L1 mit einem TPS $\geq 50\%$ exprimieren und die während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie fortschreiten.“*

Mit Publikation am 18. Juni 2020 hat HAS KEYTRUDA mit platinbasierter Chemotherapie und 5-FU in der Indikation 1L HNSCC einen geringfügigen Mehrnutzen im Vergleich zum Extreme-Schema zugesprochen. HAS berücksichtigt den absoluten Gewinn im OS von 3.2 Monaten, der Zunahme der Toxizität, insbesondere der Inzidenz schwerer unerwünschten Arzneimittelwirkungen, dem Fehlen eines Nachweises eines Nutzens für das PFS sowie dem Fehlen nachweisbarer Daten zur Lebensqualität.

Am 31. März 2020 hat TLV publiziert, dass von der Regierung ein Auftrag zur pharmakoökonomischen Bewertung von KEYTRUDA 1L mit Chemotherapie zur Behandlung des HNSCC erhalten habe. Mit Datum vom 27. April 2020 hat TLV die gesundheitsökonomische Bewertung von KEYTRUDA mit platinbasierter Chemotherapie und 5-FU in der Indikation 1L HNSCC publiziert. TLV fasst zusammen, dass es mögliche vergleichende Alternativen zu Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie auf Platinbasis und 5-FU gebe. TLV könne nicht beurteilen, ob Analysen mit den anderen Vergleichsalternativen zu niedrigeren oder höheren Kosten pro gewonnenem QALY führen würden. Bei INESSS liegt aktuell keine Anfrage zur Kostenübernahme vor.

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)

KEYTRUDA ist von der EMA zum aktuellen Zeitpunkt für die Behandlung des rrPMBCL nicht zugelassen, Daher liegen keine Bewertungen des IQWiG, G-BA, NICE, SMC, NCPE, HAS und TLV vor. Ebenso wenig liegen Beurteilungen zur beantragten Indikation aus Kanada oder Australien vor.

2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)

Es liegen weder von IQWiG und GB-A, NICE/ SMC/ NCPE, HAS, TLV, Australien noch Kanada Beurteilungen zu KEYTRUDA in den beantragten Indikationen vor.

2L nicht resezierbares und metastasiertes kolorektales Karzinom (rCRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)

Es liegen weder von IQWiG, GB-A, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV, Australien noch Kanada Beurteilungen zu KEYTRUDA in den beantragten Indikationen vor.

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)

Es liegen weder von IQWiG, GB-A, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV, EUnetHTA, Australien noch Kanada Beurteilungen zu KEYTRUDA in den beantragten Indikationen vor.

Medizinischer Bedarf

1L nicht-plattenepitheliales NSCLC (KN189), Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin

1L plattenepitheliales NSCLC (KN407), Kombination mit (Nab-)Paclitaxel + Carboplatin

Insbesondere bei zuvor unbehandelten Patienten mit einem metastasierten, nicht-plattenepitheliales und metastasierten, plattenepitheliales NSCLC und jeweils einer PD-L1-Expression unter 50% deckt die Kombination von KEYTRUDA mit Alimta und Platinchemotherapie bzw. die Kombination von KEYTRUDA mit Carboplatin und (Nab-)Paclitaxel den medizinischen Bedarf nach lebensverlängernden Therapien ab. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression ab 50% steht KEYTRUDA als Monotherapie zur Verfügung.

1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN048)

2L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (KN040)

Rezidierte und metastasierte Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (r/m HNSCC) haben eine schlechte Prognose. Trotz nachgewiesenem Überlebensvorteil nach multimodaler initialer Therapie kommt es bei vielen Patienten schon nach kurzer Zeit zum Rezidiv. Auch mit der Immuntherapie ist der medizinische Bedarf weiterhin hoch.

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom rrPMBCL (KN170)

Die Prognose primär im ersten Jahr nach Induktion progredienter Patienten ist unsicher. Spätere Rezidive können mit SZT geheilt werden, welche bei Patienten < 70 Jahre, die im Rezidiv auf eine Chemotherapie ansprechen, Standard ist.

Patienten mit rrPMBCL haben eine schlechte Prognose. Für diese Patienten gibt es bisher wenige Behandlungsoptionen mit einem guten klinischen Nutzen, der medizinische Bedarf ist weiterhin hoch.

2L Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN158)

Entsprechend Literatur finden sich bei mindestens 7-15% der betroffenen Tumorarten MSI-H-Sequenzen. Eine nachgewiesene Mikrosatelliteninstabilität bzw. defizientes Mismatch-repair-System (MSI-H bzw. dMMR-Status) kann allenfalls zu einer gezielteren Therapie verhelfen.

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN177)

2L nicht resezierbares und metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (KN164)

Etwa jeder fünfte Patient mit Neudiagnose eines CRC weist zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen auf (Stadium IV). Das MSI-H-dMMR-CRC macht zwischen 12-15% des gesamten CRC und ca. 4% des metastasierten CRC aus.

Das mediane Gesamtüberleben des neudiagnostizierten CRC im Stadium IV liegt ohne Behandlung bei nur 3-6 Monaten. Durch Verbesserung der Therapien konnte es auf ca. 30-35 Monate erhöht werden.

Patienten im Stadium IV werden mit palliativen Chemotherapien behandelt. Diese gründen hauptsächlich auf 5-FU-basierten Chemotherapien (z. B. mit Oxaliplatin oder Irinotecan als FOLFOX oder FOLFIRI) in Kombination mit einem Biologikum (VEGF-Inhibitoren oder EGFR-Inhibitoren). Nach Therapien mit den vorgenannten Arzneimitteln geben Checkpoint-Inhibitoren (wie z. B. die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab) insbesondere bei Patienten mit Vorliegen einer MSI Hinweise auf eine gute Wirksamkeit. Trotz Verbesserung der Therapien und des dadurch verlängerten Gesamtüberlebens besteht weiterhin ein grosser medizinischer Bedarf.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- bezüglich der FAP der anderen Packungen sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen gemäss Anhang 5 des Handbuches betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg/4ml, 1 Vial	Fr. 2'267.29	Fr. 2'548.15
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg/4ml, 2 Vials	Fr. 4'534.58	Fr. 4'893.95

- mit einer Limitierung:

„Für alle vergüteten Indikationen gilt:

Vor Therapiebeginn muss für alle vergüteten Indikationen eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (KNXXX) zu enthalten.

Die Dosierung beträgt maximal 200mg alle drei Wochen.

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

Falls KEYTRUDA in einer bestimmten Indikation in erster Linie vergütet wurde und es unter KEYTRUDA-Therapie nach kurzzeitigem Ansprechen zu einer Progression kam, soll KEYTRUDA in derselben Indikation in nachfolgenden Therapielinien nicht mehr vergütet werden.

Befristete Limitation bis 30.06.2021

Melanom (Monotherapie) KN006

(ohne Preismodell)

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

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN006

Befristete Limitation bis 30.06.2021

Melanom adjuvant (Monotherapie) KN054

(ohne Preismodell)

Als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit regionaler Lymphknotenbeteiligung und Lymphknotenmetastasen > 1 mm und ohne locoregionalen Rückfall nach vollständiger Resektion bei Patienten ohne vorangegangene systemische Therapie zur Behandlung des Melanoms. Die Vergütung ist eingeschränkt auf folgende Stadien:

nach AJCC 7th edition: Stadium IIIA (T3-4a N1a/N2a), IIIB (T2-4b N1a/N2a, T1-4a N1b/N2b) und IIIC (ohne in-transit Metastasen und ohne (Mikro-)Satelliten)

nach AJCC 8th edition: soweit keine (Mikro-)Satelliten oder in-transit-Metastasen vorliegen bei Stadium IIIB, IIIC, IIID.

Die adjuvante Therapie mit KEYTRUDA soll innerhalb von 15 Wochen nach Resektion erfolgen. Die Patienten sollten bis zu einem Rückfall der Erkrankung behandelt werden, jedoch beträgt die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen 18.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN054

Befristete Limitation bis 30.06.2021

1L NSCLC (Monotherapie) KN024

(ohne Preismodell)

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 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.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN024

Befristete Limitation bis 30.06.2021

2L NSCLC (Monotherapie) KN010

(ohne Preismodell)

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

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN010

Befristete Limitation bis 30.06.2021

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) KN087

(ohne Preismodell)

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

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN087

Befristete Limitation bis 30.06.2021

Urothelkarzinom (Monotherapie) KN045

(ohne Preismodell)

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.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN045

Befristete Limitation bis 31.12.2023

1L plattenepitheliales NSCLC (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) bei Patienten mit TPS < 50% KN407

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einem TPS < 50%, die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK- Typ haben UND eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN407

Befristete Limitation bis 31.12.2023

1L nicht-plattenepitheliales NSCLC (in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) bei Patienten mit TPS < 50% KN189

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ist zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einem TPS < 50%, die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK- Typ haben und

- eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben UND
- innerhalb der vergangenen 6 Monate keine Radiotherapie der Lunge mit > 30 Gy erhalten hatten.

Vor Eintritt von Pemetrexed-Generika gilt folgendes:

Die Wirtschaftlichkeit von Pemetrexed wird im Rahmen der Vergütung im Einzelfall nach Art. 71a KVV durch den Krankenversicherer bemessen. Nach Aufnahme von Pemetrexed-Generika in die SL ist nur noch die Kombination von KEYTRUDA mit Pemetrexed-Arzneimitteln zu Generikapreisen wirtschaftlich, sofern die Ärztin oder der Arzt nicht aus medizinischen Gründen ausdrücklich das Originalpräparat verschreibt oder die Apothekerin oder der Apotheker aus medizinischen Gründen eine Substitution ablehnt.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN189

Befristete Limitation bis 31.12.2023

1L Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-haltiger Chemotherapie) KN048

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-haltiger Chemotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten PD-L1 exprimierenden Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) (ausgenommen nasopharyngeale Karzinome) bei Erwachsenen ohne vorgängige systemische Therapie für die rezidivierende, nicht kurativ anzugehende, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN048

Befristete Limitation bis 31.12.2023

Vorbehandelte Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich nach platinbasierter Chemotherapie (HNSCC) (Monotherapie) KN040

(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx

bei Erwachsenen, die bei nicht kurativ anzugehender Erkrankung mit Platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden und deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportion score (TPS) \geq 50% exprimieren.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN040

Befristete Limitation bis 31.12.2023

3L Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom (rrPMBCL) (Monotherapie) KN170 (mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden primären mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (rrPMBCL) bei Erwachsenen

- mit mindestens 2 Vorbehandlungen, von denen mindestens eine mit Rituximab durchgeführt wurde UND
- die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder einen Rückfall nach Transplantation hatten.

Nicht zur Behandlung von Patienten mit PMBCL, die eine dringende zytoreduktive Therapie benötigen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN170

Befristete Limitation bis 31.12.2023

2L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN164 (mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei Erwachsenen

- ohne vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 2 Wochen
- ohne Chemotherapie, targeted Small-Molecule-Therapie oder Radiotherapie 2 Wochen vorher.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN164

Befristete Limitation bis 31.12.2023

2L Endometriumkarzinom, Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom oder Gallengangskarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN158 (mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung von metastasierten Endometriumkarzinomen, Magenkarzinomen, Dünndarmkarzinomen oder Gallengangskarzinomen mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) bei Erwachsenen, die nach Standardtherapie progredient sind und für die keine befriedigenden Alternativen in der Behandlung zur Verfügung stehen

- ohne vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 4 Wochen
- ohne Chemotherapie, targeted Small-Molecule-Therapie oder Radiotherapie 2 Wochen vorher.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN158

Befristete Limitation bis 31.12.2023

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN177 (mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie Behandlung von erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR). KEYTRUDA darf nicht vergütet werden, wenn bis zu 4 Wochen vor Therapiebeginn eine Strahlentherapie eingesetzt wurde.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN177

Die Zulassungsinhaberin MSD Merck Sharpe & Dohme AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung KEYTRUDA (1 bzw. 2 Vials) einen je nach Packungsgrösse festgelegten Betrag des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer den entsprechenden Betrag bekannt, der bezogen auf den Fabrikabgabepreis pro Durchstechflasche pro Packung zurückerstattet wird. Der Krankenversicherer muss der Zulassungsinhaberin im Rahmen der Rückerstattungsforderung den Indikationscode (vgl. oben) angeben. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.”,

- mit Auflagen,

5 Die Änderung/Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2023.