



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung von KEYTRUDA in der Indikation klassisches Hodgkin Lymphom per 1. August 2021

1 Zulassung Swissmedic

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

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

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

KEYTRUDA ist per 1. August 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.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



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 als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL), bei denen eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) keine Behandlungsoption darstellt (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

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:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-Programmed cell Death-1 (PD-1) Antikörper (IgG4/kappa Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzveränderung in der Fc-Region) hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung von CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary).

PD-1 ist ein Immun-Checkpoint-Rezeptor, der die Aktivität der T-Lymphozyten in peripheren Geweben limitiert. Der PD-1-Signalweg ist ein immunregulatorischer Checkpoint, der von Tumorzellen aktiviert werden kann, um der aktiven Immunüberwachung durch T-Zellen zu entgehen. KEYTRUDA ist ein hochaffiner Antikörper gegen PD-1, der den PD-1-Signalweg einschliesslich der Liganden PD-L1 und PD-L2 auf anti-genpräsentierenden Zellen oder Tumorzellen dual blockiert. KEYTRUDA verhindert die Bindung des PD-1 Rezeptors an seine Liganden und reaktiviert somit tumorspezifische zytotoxische T-Lymphozyten in der Mikroumgebung des Tumors und damit auch die antitumorale Immunität. (Quelle: Fachinformation)

Bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) bei Erwachsenen, bei welchen eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (STZ) nicht in Frage kommt, stellt Brentuximab vedotin (BV) eine Therapiealternative dar. Weiter werden Gemcitabin-basierte palliative Chemotherapien (ChT) und/oder regionale Radiotherapien (RT) bei Patienten mit mehreren Rezidiven empfohlen, die keine anderen Behandlungsoptionen haben. (ESMO, 2018)

Für die Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms (cHL) bei Kindern stehen bei einem Rückfall zahlreiche effektive Substanzen und Chemotherapieregimen zur Verfügung (z.B. Gemcitabine/Vinorelbin, Dexamethason/Cytosin-Arabinosid/Cisplatin [DHAP], Ifosfamid/Gemcitabine/Vinorelbin/Prednisolon [IGEV], Bendamustin) ohne, dass klare Vorzüge für eine der Kombinationen evident sind. Brentuximab vedotin und Checkpoint-Inhibitoren werden aufgrund positiver Studienergebnisse ebenfalls als Therapiealternativen genannt (AWMF-Leitlinie 025/012).

Studie 1 - Kuruvilla J. et al Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open label, phase 3 study, Lancet Oncol. 2021Apr;22(4):512-52

In dieser randomisierten open-label Phase-III-Studie wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit refraktärem oder rezidivierendem Hodgkin Lymphom eingeschlossen, die eine messbarer Erkrankung (mindestens eine messbare Läsion mit mind. zwei Dimensionen mit Spiral-CT oder kombinierten PET/CT detektierbar) und einen ECOG-Status von 0 oder 1 hatten und die vorher bereits eine autologe STZ hatten oder nicht für eine autologe STZ in Frage kommen. Brentuximab vedotin-naive Patienten oder solche, die auf BV vorgängig angesprochen haben, waren zugelassen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer immunosuppressiven Therapie in der Anamnese oder aktuell, vorheriger allogener STZ innerhalb der letzten 5 Jahre, anderer maligner progressiver Erkrankung oder progressiver Erkrankung (PD) unter Therapie innerhalb der letzten 3 Jahre, bekannter aktiver ZNS-Metastasen oder karzinomatöser Meningitis und Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankungen, die einer systemischen Behandlung bedürfen.

151 Patienten erhielten Pembrolizumab 200mg i.v. alle 3 Wochen (q3w) und 153 Patienten erhielten Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg KG i.v. q3w.

Die Patienten der zwei Gruppen waren untereinander vergleichbar.

112 von 304 Patienten hatten vorgängig eine autologe SZT und 192 Patienten waren nicht geeignet für eine autologe SZT. 55 Patienten hatten vorher eine andere Therapielinie erhalten.

Nach Behandlung im Rahmen der Studie erhielten 64 Patienten eine autologe SZT, 27 Patienten eine allogene SZT. Von den 27 Patienten mit allogener SZT hatten 20 zuvor eine autologe STZ (entweder vor oder nach der Behandlung im Rahmen der Studie).

Die meisten Patienten (232 (76%)) hatten vorgängig eine ABVD-basierte Behandlung (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) in der ersten Linie erhalten, gefolgt von 24 (8%) mit vorgängiger BEACOPP-Therapie (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin). In beiden Armen hatten 82% der Patienten 2 und mehr Vortherapien. Die Interimsanalyse beruht auf Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24.9 Monaten.

Als primärer Endpunkt wurde der duale Endpunkt mit progressionsfreiem Überleben (PFS), PFS, inkl. klinische und bildgebende Verfahren, und Gesamtüberleben (OS) festgelegt. Das OS wurde in der vorliegenden Interims-Analyse nicht erfasst, weil dies für die Interimsanalyse nicht geplant war und die benötigte Anzahl Events noch nicht aufgetreten war.

Das mittlere PFS betrug 13.2 Monate (95% CI, 10.9-19.4) unter Pembrolizumab und 8.3 Monate (95% CI, 5.7-8.8) unter Brentuximab vedotin (HR 0.65 [95% CI, 0.48-0.88]; p=0.0027).

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Daten erfasst:

- a) PFS ohne klinische und bildgebende Verfahren aus der zweiten Interims-Analyse
- b) PFS, festgelegt durch Studienarzt inkl. klinische und bildgebende Verfahren nach autologer oder allogener SZT
- c) PFS, festgelegt durch Studienarzt exkl. klinische und bildgebende Verfahren nach autologer oder allogener SZT
- d) Objektive Ansprechrate (OR), festgelegt durch unabhängigen zentralen Reviewer
- e) Komplette Remission (CR), festgelegt durch unabhängigen zentralen Reviewer
- f) Objektive Ansprechrate (OR), festgelegt durch Studienarzt
- g) Ansprechdauer (DR) (Median)

	Pembrolizumab [95% CI]	Brentuximab vedotin [95% CI]	HR [95% CI]
a)	12.6 Mte [8.7-19.2]	8.2 Mte [5.6-8.6]	0.62 [0.46-0.85]
b)	19.2 Mte [13.8-28.1]	8.2 Mte [5.7-8.6]	0.49 [0.36-0.67]
c)	16.6 Mte [13.1-22.6]	8.2 Mte [5.6-8.4]	0.47 [0.35-0.64]
d)	99 von 151 Pat [57.4-73.1]	83 von 153 Pat [46.0-63.3]	
e)	37 Pat (25%)	37 Pat (24%)	
f)	103 von 151 Pat [60.1-75.5] (40 CR, 63 PR)	92 von 153 [51.9-67.9] (36 CR, 56 PR)	
g)	20.7 Mte [12.4-not reached]	13.8 Mte [5.8-not reached]	

d) Objektive Ansprechrate (jeweils bestes Ansprechen) mit n (%) festgelegt durch unabhängigen zentralen Reviewer, mit SD = Stabile Tumorerkrankung:

Pembrolizumab (n=151): CR 37 (25%), PR 62 (41%), SD 21 (14%), PD 26 (17%)

BV (n=153): CR 37 (24%), PR 46 (30%), SD 36 (24%), PD 28 (18%)

Insgesamt hatten 110 von 148 Patienten (74%) unter Pembrolizumab und 117 von 152 Patienten (77%) unter Brentuximab vedotin eine unerwünschte Wirkung (UAW). Bei den häufigsten Grad 3-5 behandlungsbedingten UAW handelte es sich um folgende UAW:

	Pembrolizumab n (%)	Brentuximab vedotin n (%)
Pneumonitis	6 (4)	1 (1)
Neutropenie	3 (2)	11 (7)
Tiefe Neutrophilenzahl	1 (1)	7 (5)
Periphere Neuropathie	1 (1)	5 (3)

5 Patienten starben aufgrund von UAW: Drei in der Pembrolizumab-Gruppe (Pneumonie, hypovolämischer Schock, unbekannte Ursache) und zwei in der BV-Gruppe (Atemstillstand, unbekannte Ursache). Der Todesfall unter Pneumonie in der Pembrolizumab-Gruppe wurde von den Studienärzten als behandlungsbedingt angesehen.

19 von 148 Patienten (13%) unter Pembrolizumab und 25 von 152 Patienten (16%) brachen die Behandlung aufgrund von behandlungsbedingten UAW ab, wobei die häufigsten Gründe Pneumonitis, periphere Neuropathie und peripher sensorische Neuropathie waren. Schwere behandlungsbedingte UAW traten bei 24 (16%) der Patienten unter Pembrolizumab und 16 (11%) der Patienten unter BV auf.

Immunvermittelte UAW kamen bei 49 (33%) der Patienten unter Pembrolizumab und 11 (7%) der Patienten unter BV vor, hauptsächlich Hypothyroidismus (bei 28 (19%) versus 4 (3%) Patienten) und Pneumonitis (bei 16 (11%) versus 4 (3%) Patienten).

Studie 2 - Georger B. et al Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2020 Jan;21(1):121-133

In dieser multizentrischen, einarmigen nicht-randomisierten open-label Phase-I/II-Studie wurden Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven, fortgeschrittenen refraktären oder rezidivierenden soliden Tumor oder Lymphom mit messbarer Erkrankung entsprechend RECIST Version 1.1 eingeschlossen.

Nach Protokolländerungen im Dezember 2016 wurden Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Hodgkin Lymphom und Patienten mit MSI-H-Tumoren unabhängig vom PD-L1-Status in die Studie miteinbezogen.

Für Patienten unter 16 Jahren war ein Performance-Score des Lansky Play von 50 und mehr nötig, für Patienten über 16 Jahren ein solcher der Karnofsky Performance Skala. Die hämatologische Funktion sowie die Nieren- und Leberfunktion mussten adäquat sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, vorgängiger Therapie mit anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-CTLA-4-Arzneimittel, mit karzinomatöser Meningitis oder Steroidtherapie, aktiver Autoimmunerkrankung, die eine Steroidtherapie innerhalb der letzten 2 Jahre erforderte, einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erforderte, einer vorherigen Transplantation eines soliden Organs zu irgendeinem Zeitpunkt oder einer vorherige allogene STZ innerhalb der letzten 5 Jahre (Patienten, die vor mehr als 5 Jahren eine allogene STZ hatten, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie keine Symptome einer Graft-versus-Host-Krankheit aufwiesen).

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 2mg/kg KG q3w, in Phase 1 war eine Deeskalation möglich auf 1mg/kg KG.

Insgesamt wurden 154 Patienten in die Studie aufgenommen. 18 dieser Patienten litten unter einem Hodgkin Lymphom. 3 der Patienten mit HL wurden ausgeschlossen, da das Assessment aufgrund der IWG-Kriterien statt der RECIST Version 1.1-Kriterien erfolgte. Im finalen Report sollen diese Patienten miteingeschlossen werden.

Primäre Endpunkte:

Phase 1: Bestimmung dosislimitierender Toxizität, Sicherheit und Verträglichkeit.

Phase 2: Sicherheit, Verträglichkeit, antitumorale Aktivität von Pembrolizumab gemessen als Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen (ORR: CR oder PR) gemäss RECIST Version 1.1. bzw. INRC für Patienten mit MIBG-positiver Erkrankung, beurteilt durch den Studienarzt.

In der Phase 1 wurden unter einer Therapie mit 2mg/kg KG Pembrolizumab keine dosislimitierende Toxizität festgestellt. In der Phase 2 betrug das mediane Follow-up 8-6 Monate (IQR 2.5-16.4) zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs. Die mediane Zeit unter Pembrolizumab betrug 8.3 Monate (4.9-18.3) für die Hodgkin-Lymphom-Population (n=18 Patienten) und 1.4 Monate (0.7-3.5) für die Population mit soliden Tumoren oder anderen Lymphomen (n=136).

Neun der 15 Patienten mit Hodgkin-Lymphom erreichten ein objektives Ansprechen (60.0% [95% CI, 32.3-83.7]); das beste Gesamtansprechen waren zwei komplette Remissionen und sieben partielle Remissionen. Alle 15 Patienten zeigten eine Reduktion der Größe ihrer Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert (obwohl die Reduktion bei drei Patienten <30% betrug). 12 von 15 Patienten mit Hodgkin-Lymphom erreichten eine Krankheitskontrolle (80-0% [95% CI, 51.9-95.7]). Die mediane Zeit bis zum

Ansprechen bei den neun bestätigten Ansprechern mit Hodgkin-Lymphom betrug 1.9 Monate (IQR 1.8-1.9).

Als sekundäre Endpunkte wurden neben pharmakokinetischen Daten (C_{max} , T_{max} , AUC und C_{min}), DR (Ansprechdauer), u.a. auch das PFS und OS erfasst.

Die pharmakokinetischen Daten waren konsistent mit denjenigen, die für Erwachsene ermittelt wurden mit der Dosis von 2mg/kg KG.

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 17.3 Monaten (95% CI, 6-5-17-5). Neun Patienten mit Hodgkin-Lymphom hatten zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs Ereignisse (Krankheitsprogression, Tod oder Beginn einer neuen Krebstherapie); die mediane progressionsfreie Überlebensdauer betrug 12.2 Monate (95% CI, 2.1-19.4).

In Post-hoc-Analysen betrug das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten 72.7% (95% KI 42.5-88.8) und nach 12 Monaten 51.9% (95% KI 21.2-75.8). Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht, und das geschätzte Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten (Post-hoc-Analyse) betrug 100%.

Insgesamt litten 149 der 154 (97%) Patienten unter UAW, welche jedoch meist mild bis moderat waren. UAW der Grade 3-5 erlitten 69 (45%) Patienten, am häufigsten Anämie ($n=14$ (9%)) und tiefe Lymphozytenzahl ($n=9$ (6%)). 18 von 154 Patienten (12%) unterbrachen die Behandlung aufgrund von UAW, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALAT-Werte. 7 (5%) der Patienten brachen die Behandlung aufgrund UAW ab, davon wurden 4 (3%) als behandlungsbedingt erachtet. 6 (4%) Patienten hatten eine oder mehrere UAW, die im Tod endeten (ein Patient mit Magenadenokarzinom, erhöhtem Blutkreatinin, malignem Ependyom, Lungenödem, Sepsis und einer Pneumonitis mit Pleuraerguss).

Sicherheit / Verträglichkeit

In der im März 2021 aktualisierten **Fachinformation** werden weiterhin Müdigkeit/Erschöpfung (32%), Übelkeit (21%) und Diarrhö (20%) als häufigste UAW in der Monotherapie genannt.

Die immunvermittelte Pneumonitis trat bei 46% der Patienten auf, vor der Aktualisierung litten 43% der Patienten darunter. *Bei Patienten mit cHL lag die Inzidenz der Pneumonitis (alle Grade) zwischen 5,2% und 10,8% in Keynote-087 ($n=210$) bzw. Keynote-204 ($n=148$).*

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten war im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (berichtet bei mindestens 20% der pädiatrischen Patienten) waren Fieber (33%), Erbrechen (30%), Kopfschmerzen (26%), Abdominalschmerzen (22%), Anämie (21%), Husten (21%) und Obstipation (20%). [...]

Zu den unerwünschten Wirkungen, die bei einer $\geq 10\%$ höheren Rate bei pädiatrischen Patienten in Keynote-051 im Vergleich zu Erwachsenen auftraten, gehörten Fieber, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen und eine verminderte Anzahl von Lymphozyten.

Medizinische Leitlinien

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine ESMO-Leitlinie vor, die Pembrolizumab in der entsprechenden Indikation aufführt (Stand Guideline der ESMO: 23. Mai 2018).

NCCN hat am 20. April 2021 folgende Empfehlung für Erwachsene publiziert:

Klassisches Hodgkin Lymphom (Alter ≥ 18 Jahre)

Zweitlinientherapieoptionen (in alphabetischer Reihenfolge):

- BV
- BV + Bendamustin
- BV + Nivolumab
- DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Hochdosis Cytarabin)
- ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Hochdosis Cytarabin, Cisplatin)
- Gemcitabin/Bendamustin/Vinorelbin

- GVD (Gemcitabin, Vinorelbin, liposomales Doxorubicin)
- ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
- IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin)
- Pembrolizumab (für Patienten die keine Kandidaten für eine Transplantation sind)

Folgetherapieoptionen (in alphabetischer Reihenfolge)

- Bendamustin
- Bendamustin + Carboplatin + Etoposid
- C-MOPP (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison)
- Everolimus
- GCD (Gemcitabin, Carboplatin, Dexamethason)
- GEMOX (Gemcitabin, Oxaliplatin)
- Lenalidomid
- MINE (Etoposid, Ifosfamid, Mesna, Mitoxantron)
- Mini-BEAM (Carmustin, Cytarabin, Etoposid, Melphalan)
- Nivolumab* oder Pembrolizumab*

Generelle Guidelines für Checkpoint Inhibitoren (CPI) für rezidiertes oder refraktäres cHL*:

- CPI ist empfohlen für jeden Patienten mit cHL bei dem nach autologer SZT ± BV ein Rezidiv auftrat, oder die unter Therapie progredient waren
- CPI sind auch eine Option für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem cHL die aufgrund Komorbiditäten keine Kandidaten für eine Transplantation sind oder bei Versagen nach 2. Linien Chemotherapie
- Nach allogener SZT, können Patienten Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten. Für den Einsatz nach allogener SZT sind die Daten limitiert. Der Einsatz von CPI vor allogener SZT sollte vorsichtig erfolgen aufgrund des erhöhten Risikos einer GVHD (Graft-versus-host Erkrankung) und anderen immunologischen Komplikationen.

In den Empfehlungen für Kinder, die von NCCN am 18. März 2021 publiziert wurde, wird Pembrolizumab als eine der Folgetherapie Optionen des refraktären oder rezidierten cHL aufgeführt.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Durch Vorliegen der Interims-Analyse der KN204-Studie liegt eine Head-to-Head-Studie von Pembrolizumab mit Brentuximab vedotin vor. In dieser Interims-Analyse zeigt Pembrolizumab gegenüber Brentuximab vedotin ein besseres PFS. Unterschiede in den UAW zeigten sich vor allem bei den immunvermittelten Nebenwirkungen, von denen 33% der Patienten unter Pembrolizumab gegenüber 7% der Patienten unter Brentuximab vedotin betroffen waren.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Pembrolizumab konnte in der Interimsanalyse beim Hodgkin Lymphom bei Erwachsenen eine bessere Wirksamkeit (längeres PFS) gegenüber Brentuximab vedotin zeigen. Noch offen sind die Daten zum OS. Swissmedic erwartet bis zum Juni 2022 die Wirksamkeitsdaten der präspezifizierten formalen Interimanalyse IA3 der KN-204 Studie.

Erste Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom in der Pädiatrie zeigen ermutigende Resultate, die jedoch zu bestätigen sind. Swissmedic erwartet bis zum März 2024 eine aufdatierte Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aller pädiatrischen Patienten der KN-051 Studie sobald die rrHL Kohorte vollständig rekrutiert worden ist. Die Daten sollen in tabellarischer Form und sowohl für die beiden rrHL Kohorten einzeln als auch für alle rrHL Patienten gepoolt vorgelegt werden.

Neu sind in der Fachinformation die Harnwegsinfektionen («Urinary tract infections») sind in der Rubrik «Unerwünschte Wirkungen» aufzunehmen, da sie unter den am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen in der KN-204 Studie waren und ihre Häufigkeit eine auffällige Imbalance zwischen dem Pembrolizumab (10.8%) und dem Kontrollarm (2.6%) zeigte. Nach der Hypothyreose waren die Harnwegsinfektionen die unerwünschte Wirkung mit der grössten «risk difference» zu Ungunsten von Pembrolizumab.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird eine Packung mit einer Durchstechflasche à 100mg angeboten sowie eine Packung mit 2 Durchstechflaschen à 100mg. Mit der 2er Packung ist die Erwachsenenendosis abgedeckt, die 1er Packung kann für die pädiatrische Dosis von 2mg/kg KG verwendet werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Swissmedic hebt im Vorbescheid Gutheissung vom 21. Januar 2021 folgende Punkte hervor:

Die Indikation in Erwachsenen ist auf die Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (rrcHL) zu begrenzen, für die eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SCT) keine Behandlungsoption darstellt.

Diese Limitation ist erforderlich, weil sie die Auswahlkriterien der pivotalen KEYNOTE-204 Studie widerspiegelt (siehe Ausschlusskriterium Nr. 19), und daher nur für diese Population ein ausreichender Wirksamkeitsnachweis einer Therapie mit KEYTRUDA erbracht worden ist. [...]

Die Anwendung in pädiatrischen Patienten mit rrcHL ist als separate Indikation vorzusehen, und auf Patienten zu begrenzen, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Diese Begrenzung ist erforderlich, weil sie die Auswahlkriterien der entsprechenden pädiatrischen Patienten der relevanten KEYNOTE-051 (KN-051) Studie widerspiegelt, und daher nur für diese Population ein ausreichender Wirksamkeitsnachweis einer Therapie mit KEYTRUDA erbracht worden ist. Darüber hinaus bestehen relevante Limitationen im Studiendesign der KN-051 Studie, wie zum Beispiel kleine Fallzahl (nur 21 Patienten mit bestätigten rrcHL), offenes Studiendesign ohne Kontrollarm, und inhomogene aus zwei sehr unterschiedlichen und kleinen Kohorten stammende Daten (siehe „List of Questions“ (LoQ) Major Objection 1 f). Auch unter Berücksichtigung der Antworten auf die LoQ bleiben die Baseline Charakteristika der pädiatrischen Population unzureichend charakterisiert (siehe LoQ Major Objection 1 c). Auffällig ist auch, dass insgesamt 32% (7/22) aller pädiatrischen Patienten eine nachgängige autologe oder allogene SCT erhalten haben, obwohl bei Studieneinschluss 82% keine vorgängige SCT erhalten hatten, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass zumindest ein Teil der Patienten nicht optimal vorbehandelt war. Weiterhin ist unter Berücksichtigung der vorgelegten historischen Daten nicht auszuschliessen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu anderen Therapien im pädiatrischen rrcHL Setting niedrigere Raten einer kompletten Antwort (CR) zeigen könnte. [...]

Im Abschnitt «Klinische Wirksamkeit» ist für die Studien KN-204 respektive KN-051 explizit zu beschreiben, dass keine der mit Pembrolizumab behandelten Patienten einen bestätigten PD-L 1 negativen (<1 %) Expressionsstatus im Tumor aufwies. [...]

Harnwegsinfektionen («Urinary tract infections») sind in der Rubrik «Unerwünschte Wirkungen» aufzunehmen. Sie waren unter den am häufigsten berichteten unerwünschte Wirkungen in der KN-204 Studie und ihre Häufigkeit zeigte eine auffällige Imbalance zwischen dem Pembrolizumab (10.8%) und dem Kontrollarm (2.6%). Nach der Hypothyreose waren die Harnwegsinfektionen die unerwünschte Wirkung mit der grössten «risk difference» zu Ungunsten von Pembrolizumab. Die von der Gesuchstellerin vorgebrachten

Argumente können die vorgängigen Auffälligkeiten nicht ausräumen. Ein kausaler Zusammenhang ist zumindest plausibel/ möglich, was entsprechend der Wegleitung Arzneimittelinformation H MV4 die Aufnahme in die Rubrik «Unerwünschte Wirkungen» erfordert (siehe LoQ Other Cancern 4).

Im Assessment Report vom 28. Januar 2021 fasst die EMA die Wirksamkeit wie folgt zusammen:

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

Based on the available efficacy data, clinical benefit with pembrolizumab vs. BV is considered established for adult patients with r/r cHL who have failed 2nd line salvage chemotherapy +/- ASCT.

Efficacy data in the paediatric setting are limited, however, when the rarity of cHL in the paediatric age and the consistent disease biology across age classes are taken into account, the available data can be considered adequate to confirm the activity of pembrolizumab in paediatric patients and support the proposed extrapolation strategy of results observed in the adult setting.

Therefore, the indication was eventually revised to “KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT is not a treatment option”.

The final study report for study P204 is already included as a Post-authorisation efficacy study (PAES) in the Annex II; the deadline for the submission of the CSR has been extended to Q4 of 2025 in order for the MAH to generate OS data as requested by the CHMP.

Zur Sicherheit äussert sich die EMA im gleichen Bericht wie folgt:

2.5.2. Conclusions on clinical safety

The incidence of most AEs did not differ significantly between study arms, with the exception of hypothyroidism and urinary tract infection in the pembrolizumab arm and higher incidences of nausea and peripheral neuropathy in the BV group. The overall AE profile observed in the KEYNOTE-204 pembrolizumab group was generally consistent with the cHL Safety Dataset and the RSD. Despite the limited sample size, from KEYNOTE-051 study no unexpected safety signal was reported in cHL paediatric patients.

The MAH¹ will plan to enrol a minimum of 20 patients within the r/r cHL cohort in KEYNOTE-051, for which the next data cut-off for the analysis is planned in March 2024; this study is part of the PIP agreed with the PDCO.

Finally, the MAH was recommended to share the final analysis report across haematological malignancies, including paediatric and adult participants.

Die Nutzen-Risikobewertung fast EMA wie folgt zusammen:

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

[...] The approximate 5-month gain in median PFS observed with pembrolizumab in pivotal study KN-204, which is equivalent to almost 35% reduction in the risk for progression or death, can be considered of clinical relevance. PFS K-M plots did not show, however, any clear plateau, confirming that long-term disease control is rarely achieved in advanced stages of relapse.

Resistance to treatment is an important issue in advanced settings of r/r cHL, and ORR data showed a favourable trend with pembrolizumab, although CR rates and the % of patients who were able to receive subsequent transplant were not improved compared to BV. Preliminary survival data from pivotal trial KN-204 and PFS2 data, although immature, were supportive of the efficacy of pembrolizumab in this advanced setting. Further data will be provided with the submission of the final CSR as a PAES (already included in the Annex II). [...]

The available efficacy data from paediatric study KN-051 are limited, as expected due to the rarity of cHL in children. On the other hand, the high unmet medical need in paediatric patients for whom chemotherapy is no longer an option is recognised and, despite the limited available data, the proposed extrapolation of treatment effect from adults to paediatric patients with cHL in advanced settings of relapse can be considered acceptable on the basis of similar prognostic and clinical characteristics of the disease, pharmacological drug effect and exposure-response relationship across all age classes.

3.7.2. Balance of benefits and risks

The available efficacy data from study KN-204 support the superiority of pembrolizumab vs. BV in subjects who have failed salvage chemotherapy +/- ASCT, with an acceptable safety profile.

Clinical data in paediatric patients are limited, yet the anti-tumour activity of pembrolizumab is confirmed and the overall safety profile did not differ significantly compared to what observed in adults. An extrapolation of treatment effect from adults to paediatric patients with cHL in advanced settings of relapse is considered acceptable.

¹ Marketing Authorisation Holder

3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance

The limited available data in 2nd line transplant-ineligible patients were not adequate to establish a positive B/R in this subgroup. Overall, the available data convincingly demonstrated the superiority of pembrolizumab vs. BV in subjects who have failed salvage chemotherapy and/or ASCT (i.e. subjects with ≥ 2 prior therapies).

3.8. Conclusions

The overall B/R of KEYTRUDA as monotherapy for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT is not a treatment option is positive.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG hat am 01. April 2021 das Verfahren zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei cHL bei Patienten älter als 3 Jahre aufgenommen, die Beschlussfassung wird Mitte September 2021 erwartet.

NICE erwartet per 23. Juni 2021 die Veröffentlichung zur Beurteilung zu 'Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 1 prior therapy'.

SMC plant eine Bewertung, die Daten sind noch ausstehend. Auch von HAS und TLV sind die Beurteilungen ausstehend, Kanada hat den Review im März 2021 gestartet, Ergebnisse werden frühestens im Juli 2021 erwartet.

Bei NCPE finden sich aktuell keine Daten zu einer Bewertung von Pembrolizumab bei cHL.

Medizinischer Bedarf

Die Zulassungsinhaberin äussert sich zum medizinischen Bedarf wie folgt:

Patienten werden im klassischen Hodgkin Lymphom in der ersten Behandlungslinie in der Regel mit Chemotherapie („front-line chemotherapy“) behandelt. Etwa 25% der Patienten haben im weiteren Verlauf einen Relaps oder sind refraktär. Diese Patienten werden nach heutigen Behandlungsempfehlungen, sofern sie auf Grund ihres Alters, Allgemeinzustandes und anderen Faktoren dafür in Frage kommen, nach einer Hochdosis Chemotherapie mit einer Stammzelltransplantation (meist autolog) behandelt.

Patienten, die für eine Stammzelltransplantation (SZT) primär nicht in Frage kommen, oder bei denen diese keine Wirksamkeit zeigte und die deswegen in der Regel nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, werden in der Schweiz mit Brentuximab Vedotin behandelt. In verschiedenen Behandlungsrichtlinien werden teils bei primär nicht für SZT in Frage kommenden Patienten „salvage“ Chemotherapien empfohlen. Allerdings ist keines dieser aus verschiedenen Chemotherapeutika bestehenden Regime in der Schweiz zugelassen.

Der pädiatrische Teil, der von Swissmedic vorgeschlagenen Indikation beinhaltet Patienten, für die keine zufriedenstellende Behandlungsoption zur Verfügung steht. Entsprechend handelt es sich hierbei um eine Population, für die es derzeit keine Behandlungsoption gibt und die daher von Pembrolizumab profitieren könnten.

Beurteilung des BAG:

Vor Einführung der Chemotherapie mit mehreren Substanzen lag das 5-Jahres-OS bei Patienten mit HL im fortgeschrittenen Stadium bei 5%. Durch den Einsatz der Polychemotherapie hat sich diese Situation drastisch verbessert.

Durch die Weiterentwicklung der Therapieprotokolle ist die Rezidivhäufigkeit beim HL stetig gesunken. Die Prognose nach Versagen einer Salvage-Chemotherapie, einschliesslich Brentuximab vedotin, und/oder SZT ist schlecht. Insgesamt ist ein ungedeckter medizinischer Bedarf für rrcHL-Patienten zu erkennen, die eine SZT versäumt haben oder dafür nicht geeignet sind.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

In der Indikation cHL stellt KEYTRUDA eine Therapieoption dar sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten. Das Sicherheitsprofil zeigte ausser in Bezug auf Harnwegsinfekte keine neuen Risiken. Die angebotenen Packungen sind aus Sicht des BAG zweckmässig.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des therapeutischen Quervergleichs TQV in der Hauptindikation 1L NSCLC Monotherapie:

	Berechnungsgrundlagen	Dosierung / Applikation	Dosiereinheit	Dosis pro Zyklus gem. Therapie-schemata	Dosis [mg]/ Applikation	Dosis [mg]/ Packung	FAP Preis	Menge [mg]/ Zyklus	Betrag/ Menge/ Zyklus	Preis pro Zyklus	Anzahl Zyklen	Summe	IZ	plus IZ	Gewichtung PD L1 Expression (TPS)	
KOF für alle [m ²]	1.79									Monate	12.00					
Gewicht alle [kg]	72									Anzahl Zykler	17.381					
Plattenepithel																
Schema 1																
Cisplatin		75mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m ²	100	179			10 Fr. 14.68 25 Fr. 32.37 50 Fr. 58.90 100 Fr. 114.00	10 Fr. 14.68 25 Fr. 32.37 50 Fr. 58.90 100 Fr. 114.00							
Gemcitabin		1250mg/m ² Tag 1 und	mg/m ²	2500	4475			1000 Fr. 227.31 200 Fr. 45.76	4000 Fr. 909.24 600 Fr. 137.28	Fr. 219.95 Fr. 1'046.52	17.381	Fr. 3'822.95 Fr. 18'189.56				
Summe										Fr. 1'266.47		Fr. 22'012.52	20%	Fr. 26'415.02	18.00%	
Nicht-Plattenepithel																
Schema 2																
Cisplatin		75mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m ²	75	134			10 Fr. 14.68 25 Fr. 32.37 50 Fr. 58.90 100 Fr. 114.00	10 Fr. 14.68 25 Fr. 32.37 50 Fr. 0.00 100 Fr. 114.00							
Pemetrexed		500mg/m ² Tag 1, alle	mg/m ²	500	895			100 Fr. 309.77 500 Fr. 1'548.89	400 Fr. 1'239.08 500 Fr. 1'548.89	Fr. 161.05 Fr. 2'787.97	4.000	Fr. 644.20 Fr. 48'457.71				
Summe										Fr. 2'949.02		Fr. 49'101.91	20%	Fr. 58'922.29	82.00%	
Schema 3																
Cisplatin		80mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m ²	80	143			10 Fr. 14.68 25 Fr. 32.37 50 Fr. 58.90 100 Fr. 114.00	0 Fr. 0.00 0 Fr. 0.00 50 Fr. 58.90 100 Fr. 114.00							
Gemcitabine		1250mg/m ² Tag 1 und 8	mg/m ²	2500	4475			200 Fr. 26.54 1000 Fr. 131.84	600 Fr. 79.62 4000 Fr. 627.36							
Avastin		7.5mg/kg KG alle 3	mg/kg KG	7.5	540			100 Fr. 350.54 400 Fr. 1'310.41	200 Fr. 701.08 400 Fr. 1'310.41	Fr. 2'011.49	17.381	34961.7077 Fr. 37'301.35			0%	
Summe												Fr. 37'301.35	0%	Fr. 37'301.35		
														Gewichteter TQV	Fr. 44'206.39	

- mit einem Innovationszuschlag von 20 Prozent auf die platinbasierten Therapien, wobei in der Kombinationstherapie mit Avastin kein IZ berücksichtigt wird
- einem daraus resultierenden TQV-Niveau von Fr. 1'271.69 für KEYTRUDA 1 Vial 100 mg/4 ml
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation cHL bei Erwachsenen für KEYTRUDA 1 Vial 100 mg/4 ml aufgrund der Kurkosten entsprechend der medianen Therapiedauer:

Präparat	Wirkstoff	gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP (01.07.2021)	Erhaltungsdosis/Tag [mg]	Kurdauer [Tage]	Gesamtdosis [mg]	Kurkosten [Fr.]
Keytruda	Pembrolizumab	Inf. Konz.	100	2	2267.29	9.52380952	305	2904.76	32929.688
Adcetris	Brentuximab vedotin	TS	50	1	3358.75	7.14285714	146.5	1046.429	70293.839
TQV-Niveau									70293.839
TQV-Preis									4839.9

Der beantragte Preis ist in der Indikation cHL für Erwachsene im TQV wirtschaftlich.

- In der Indikation cHL bei pädiatrischen Patienten sieht das BAG wie die Zulassungsinhaberin keinen TQV, der wirtschaftliche Preis der Hauptindikation ist daher in dieser Indikation ebenfalls wirtschaftlich.
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 10. Juli 2021 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.
Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.09/Euro; Fr. 1.23 /GBP; Fr. 0.1459 /DKK; Fr. 0.1062/SEK.
Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg/4ml, 1 Vial	Fr. 3'287.38

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- dem FAP der anderen Packung (2 Vials zu 100mg/4ml) liegt eine lineare Preisbildung zugrunde

- 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 Vial	Fr. 4'534.58	Fr. 4'893.95

- mit einer Limitierung:

„Für alle vergütungspflichtigen Indikationen gilt:

*Vor Therapiebeginn muss für alle vergütungspflichtigen 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 KEY-TRUDA-Therapie nach kurzzeitigem Ansprechen zu einer Progression kam, soll KEYTRUDA in derselben Indikation in nachfolgenden Therapielinien nicht mehr vergütet werden.

Befristete Limitation bis 31.12.2023

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 31.12.2023

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 31.12.2023

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) ≥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 31.12.2023

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 31.12.2023

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei erwachsenen Patienten KN204

(ohne Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL), falls eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) keine Behandlungsoption darstellt

- entweder bei Patienten mit zumindest zwei vorherigen Behandlungen
- oder bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht einsetzbar ist oder nachweislich nicht vertragen wird.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN204

Befristete Limitation bis 31.12.2023

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei pädiatrischen Patienten KN051

(ohne Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN051

Befristete Limitation bis 31.12.2023

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 zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit einem TPS < 50%, die 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.
Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: KN189
Befristete Limitation bis 31.12.2023

1L Plattenepithelkarzinoim 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 nicht resezierbares metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN164

(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten kolorektalen 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 Smallmolecule-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 Smallmolecule-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 Sharp & 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.”,

- ohne Auflagen,

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31.12.2023.