



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung von KEYTRUDA in der Indikation triple-negatives Mammakarzinom (20416.17) per 01. Januar 2023

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. Januar 2023 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 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»).

Nierenzellkarzinom (RCC)

KEYTRUDA in Kombination mit Axitinib ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (metastasiert oder rezidivierend) bei Erwachsenen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

KEYTRUDA in Kombination mit Lenvatinib ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC)

KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie ist indiziert für die Behandlung des lokal rezidivierenden, nicht resezierbaren oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren und die keine vorherige Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung erhalten haben (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

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 antigenpräsentierenden 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 triple-negativen Mamma-Karzinomen sind der Östrogen (ER)-, der Progesteron- (PgR) und der HER2-Rezeptorstatus negativ. Diese Tumore haben eine Häufigkeit von 15-20% und sind durch eine hohe proliferative Aktivität und eine ungünstige Prognose gekennzeichnet.

Entsprechend der Konsensuskonferenz St. Gallen von 2015/2017 besteht die systemische Therapie des triple-negativen Mamma-Karzinoms (TNBC) aus einer Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapie, einer Platin- und Taxan-basierten Chemotherapie, neoadjuvant gegebenenfalls einer Anthrazyklin-, Taxan- und Platin-basierten Chemotherapie.

Studie 1

Cortes J et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020; 396: 1817-28

Cortes J et al. LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. Annals of Oncology 2021. 32. S1289-S1290. 10.1016/j.annonc.2021.08.2089.

In diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurden Patientinnen ≥ 18 Jahre eingeschlossen mit lokal rezidivierendem nicht-resezierbarem oder metastatischem TNBC mit mindestens einer messbaren Läsion gem. RECIST 1.1, ungeachtet der PD-L1-Tumorexpression, ohne Vorbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung mit Chemotherapie, ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.

Die Patientinnen mussten im Falle einer systemischen Therapie im (neo)adjuvanten Setting mit Anthrazyklinen vorbehandelt sein, es sei denn diese waren kontraindiziert.

Patientinnen mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Von den 847 in Keynote-355 randomisierten Patientinnen hatten 636 (75%) Tumore, die PD-L1 exprimierten mit einem CPS ≥ 1 , und 323 (38%) eine PD-L1-Expression mit einem CPS ≥ 10 basierend auf dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Die Baseline-Charakteristika bei den 323 Patientinnen mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10 waren: Medianes Alter 53 Jahre (Bereich: 22 bis 83); 20% waren 65 Jahre oder älter; 100% weiblich; 69% von weisser Hautfarbe, 20% Asiatinnen und 5% von schwarzer Hautfarbe; ECOG-Performance Status von 0 (61%) und 1 (39%); 67% waren im post-menopausalen Status und 20% hatten ein krankheitsfreies Intervall von < 12 Monaten.

Die Patientinnen wurden randomisiert (2:1) einem der folgenden Studienarme zur Behandlung mit intravenöser Infusion zugeteilt:

- Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 alle 3 Wochen in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder mit Paclitaxel 90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle

28 Tage oder mit Gemcitabin 1000 mg/m² und Carboplatin AUC 2 mg/ml/min an den Tagen 1 und 8 alle 21 Tage.

- Placebo an Tag 1 alle 3 Wochen in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder mit Paclitaxel 90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder mit Gemcitabin 1000 mg/m² und Carboplatin AUC 2 mg/ml/min an den Tagen 1 und 8 alle 21 Tage.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin und Carboplatin), PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 1 vs. CPS < 1) und neoadjuvanter Vorbehandlung mit derselben Chemotherapeutika-Wirkstoffklasse („ja“ vs. „nein“).

Bei Patientinnen mit einer PD-L1-Tumorexpression von CPS \geq 10 wurden 220 Patientinnen der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe zugeteilt und 103 Patientinnen der Placebo-Chemotherapiegruppe.

Die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte waren Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (bewertet mittels BICR gemäss RECIST-v1.1-Kriterien) sowie Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Objektive Ansprechrate (ORR) (bewertet mittels BICR gemäss RECIST-v1.1-Kriterien) und die Dauer des Ansprechens.

Die Studie zeigte bei Patientinnen mit einer PD-L1-Tumorexpression von CPS \geq 10 unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ein PFS von 9.7 Monaten gegenüber einem PFS von 5.6 Monaten in der Placebo-Chemotherapiegruppe, was eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS in der präspezifizierten Interimsanalyse (HR 0.65; 95%-KI 0.49; 0.86; p-Wert 0.0012) ergab.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19.2 Monate (Bereich: 0.3 bis 35 Monate) für Patientinnen mit PD-L1- Expression CPS \geq 10.

Rugo HS präsentierte am ESMO 2021 die finalen Resultate¹ mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44.1 Monaten:

Das OS in der ITT Gruppe lag bei 17.2 Monaten in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe gegenüber 15.5 Monaten in der Placebo-Chemotherapiegruppe (HR 0.89, 95% CI 0.76-1.05), für Patientinnen mit CPS \geq 10 bei 23.0 Monaten gegenüber 16.1 Monate (HR 0.73, 95% CI 0.55-0.95). Die Gesamtansprechrate (ORR) für Patientinnen mit CPS \geq 10 lag bei 52.7% in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe gegenüber 40.8% in der Placebo-Chemotherapiegruppe. Die Ansprechdauer ist in der Posterpräsentation nicht aufgeführt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Keynote 355:

In der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe traten 96% TEAE (n=541) auf mit 68% Grad \geq 3 gegenüber 95% TEAE (n=267) mit 67% Grad \geq 3 in der Placebo-Chemotherapiegruppe. Die unerwünschten Wirkungen waren mit Ausnahme der Immuntherapie-vermittelten unerwünschten Wirkungen ähnlich. Immuntherapie-vermittelte unerwünschte Wirkungen traten in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe bei 26% (n=144) mit 5% (n=29) Grad \geq 3 auf, gegenüber 6% (n=17) mit keinen Grad \geq 3 in der Placebo-Chemotherapiegruppe. Die häufigsten Immuntherapie-vermittelten unerwünschten Wirkungen in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe waren wie folgt: 15% Hypothyreoidismus, 5% Hyperthyreoidismus, 2% Pneumonitis, 2% Colitis und 2% schwere Hautreaktionen.

Medizinische Leitlinien

ESMO Guidelines metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom, 19. Oktober 2021

Die Kombination Pembrolizumab/Chemotherapie wird bereits berücksichtigt:

- 1) Bestimmung therapeutischer Marker (PD-L1 und gBRCAm)
- 2) PD-L1+: Atezolizumab – nab-Paclitaxel oder Pembrolizumab-Chemotherapie²

²Mit nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin

gBRCAm: Chemotherapie-basierte Therapie, PARP Inhibitor-basierte Therapie

PD-L1-, gBRCAm Wildtyp: Chemotherapiebasierte Kombinationstherapie oder Monotherapie

NCCN-Guidelines rezidiertes unresezierbares oder Stadium IV Mammakarzinom, 20. Dezember 2021 (Version 02.2022)

Triple-negativ: PD-L1 Expression CPS $\geq 10\%$: Pembrolizumab + Chemotherapie (nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Gemcitabin/Carboplatin) als Erstlinientherapie erster Wahl.

Uptodate, 15. März 2022: Aktualisierten Ausführungen zum Thema 'ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer' zu metastasierendes TNBC:

'Many of the general principles applicable to advanced breast cancer of other phenotypes apply to that of TNBC. Chemotherapy has been the mainstay of systemic treatment for TNBC, as endocrine therapy and HER2-directed therapies are ineffective. However, several trials have suggested a role for targeted therapies in TNBC including inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) and immune checkpoints.' [...]

Zu den PD-L1-positiven Tumoren führt Uptodate weiter aus:

'PD-L1-positive tumors — For those with tumor expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1), we suggest the addition of an immune checkpoint inhibitor to chemotherapy, rather than chemotherapy alone.' [...]

Pembrolizumab is approved by the FDA in combination with chemotherapy for patients with metastatic TNBC whose tumors express PD-L1 with a Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 (the percentage of total cells [tumor cells, lymphocytes, macrophages] that stain for PD-L1) []. Atezolizumab was previously granted accelerated approval by the FDA in combination with nabpaclitaxel for those with advanced TNBC with PD-L1-stained, tumor-infiltrating immune cells of any intensity covering ≥ 1 percent of the tumor area (table 7), but this approval was withdrawn due to lack of improvement in progression-free survival (PFS) in IMpassion 131, despite an OS and PFS benefit in IMpassion 130.

Although these therapies are used irrespective of treatment line, the supporting data were based on patient experiences receiving first-line treatment for metastatic disease.[...]

Pembrolizumab – In KEYNOTE 355, [...] The subgroup results suggest that benefit is limited to those with CPS ≥ 10 , in whom the addition of pembrolizumab to chemotherapy improved median PFS by approximately two months (9.7 versus 5.6 months; HR 0.65, 95% CI 0.49-0.86).[...]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Studie KEYNOTE-355 wurde Pembrolizumab als Add-on-Therapie zur regulär eingesetzten Chemotherapie gegeben. Es zeigte sich im PFS bei Patienten mit einer PD-L1-Tumorexpression mit einem CPS ≥ 10 eine signifikante Verbesserung. Bei Patienten mit einem CPS < 10 konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Studie KEYNOTE-355 wurde gezeigt, dass insbesondere Patienten mit einer CPS ≥ 10 durch eine zusätzliche Gabe von Pembrolizumab von einem signifikant längeren PFS profitieren. Aufgrund dieser Studiendaten ist ein PD-L1-Test vorgeschrieben; für eine Therapie mit KEYTRUDA sollten diese Patientinnen eine positive PD-L1-Expression aufweisen. Die UAW sind mit Pembrolizumab höher, zudem ist der Anteil von Grad ≥ 3 höher. Bis zum aktuellen Zeitpunkt wurden die finalen Daten der Studie noch nicht in einem Peer-reviewten Journal publiziert.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA bei Erwachsenen beträgt 200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Es wird eine Packung mit zwei Durchstechflaschen à 100 mg angeboten. Mit der 2er Packung ist die Erwachsenenendosis abgedeckt.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

Im EPAR publizierte die Behörde folgende Zusammenfassung:

Triple-negativer Brustkrebs

In einer Hauptstudie wurde KEYTRUDA plus Chemotherapie bei 847 Patienten mit zuvor unbehandeltem triple-negativem Brustkrebs, der operativ nicht entfernt werden konnte oder sich ausgebreitet hatte, mit Placebo plus Chemotherapie verglichen. Von den Patienten mit hohem PD-L1-Wert lebten die Patienten in der KEYTRUDA-Gruppe fast 10 Monate, ohne dass sich ihre Krankheit verschlimmerte, verglichen mit 5 Monaten in der Placebo-Gruppe. Wird im Rahmen dieser Studie das Überleben (wie lange die Patienten lebten) betrachtet, so lebten die Patienten in der KEYTRUDA-Gruppe länger: 23 Monate im Vergleich zu 16 Monaten.

Im Assessment Report, welcher am 16. September 2021 publiziert wurde, fasst die Behörde die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit so zusammen:

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

The pivotal double-blind KEYNOTE-355 study, at the IA2 (final analysis for PFS), showed a statistically significant improvement in PFS for pembrolizumab+chemotherapy compared to placebo+chemotherapy as 1L treatment of locally recurrent unresectable/metastatic TNBC patients only in the subset whose tumor has high PD-L1 expression (CPS \geq 10) (HR=0.65, gain in median PFS of 4 months). This result is supported by a statistically significant OS advantage at the final analysis for OS. ORR, DOR and PFS2 were also in favour of the combination. The main concern derived from the late addition of the hypotheses in CPS \geq 10 population one year after conducting IA1, in an otherwise negative trial. The claim that the rationale of the additional CPS \geq 10 cut off was based only on external results (KEYNOTE-119 and IMpassion-130) and no data from KEYNOTE-355 study itself was used is accepted. The biological rationale for an enriched pembrolizumab efficacy with higher PD-L1 expression is considered supported by the above external data, whose timing is also compatible with the amendment released, and by pembrolizumab data in various diseases. Additional data provided reassured that the MAH was blinded to data and that was comprehensible to set the cutoff at CPS 10. It is acknowledged that there are many uncertainties around the observed lower benefit of pembrolizumab in combination with carboplatin/gemcitabine and available data are not sufficient to draw reliable conclusions on this aspect.

[...]

2.5.2. Conclusions on clinical safety

Pembrolizumab as add-on to chemotherapy presents an unfavourable profile compared to chemotherapy alone or pembrolizumab in monotherapy. The pattern of observed AEs is consistent with chemotherapy-related toxicities; AEOs associated to the known safety profile of pembrolizumab were also observed and generally occurred at a similar rate than previously reported. The tolerability of the combined regimen appears worse in the oldest group of patients.

Die FDA publizierte am 13. November 2020 Folgendes:

FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for locally recurrent unresectable or metastatic triple negative breast cancer

On November 13, 2020, the Food and Drug Administration granted accelerated approval to pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co.) in combination with chemotherapy for the treatment of patients with locally recurrent unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors express PD-L1 (CPS \geq 10) as determined by an FDA approved test.

FDA also approved the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako North America, Inc.) as a companion diagnostic for selecting patients with TNBC for pembrolizumab.

Approval was based on KEYNOTE-355 (NCT02819518), a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with locally recurrent unresectable or metastatic TNBC, who had not been previously treated with chemotherapy in the metastatic setting. Patients were randomized (2:1) to receive pembrolizumab 200 mg on day 1 every 3 weeks or placebo in combination with different chemotherapy treatments (paclitaxel protein-bound, or paclitaxel, or gemcitabine plus carboplatin) via intravenous infusion. [...]

The recommended pembrolizumab dose for adult patients with locally recurrent unresectable or metastatic TNBC is 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks administered prior to chemotherapy until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months. When given with pembrolizumab, either paclitaxel protein bound 100 mg/m² on days 1, 8 and 15 every 28 days, or paclitaxel 90 mg/m² on days 1, 8 and 15 every 28 days, or gemcitabine 1000 mg/m² plus carboplatin AUC 2 mg/mL/min on Days 1 and 8 every 21 days is administered via intravenous infusion. [...]

This application was granted accelerated approval based on progression free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

Im Schreiben vom 13. November 2020 zum Accelerated Approval wird die ZI aufgefordert, Resultate einer Postmarketing-Studie einzureichen:

This postmarketing study is subject to the reporting requirements of 21 CFR 601.70: 3956-1 Submit the final overall survival (OS) analysis and datasets with the final report from clinical study KEYNOTE-355 titled; A Randomized, DoubleBlind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer, to confirm the clinical benefit of pembrolizumab plus chemotherapy in this setting. Or alternatively, submit the final report, including datasets, based on a prespecified analysis from a randomized trial with an endpoint of disease free or event free survival in patients with triple-negative breast cancer to verify and further characterize the clinical benefit of pembrolizumab.

Draft Protocol Submission: 09/2016 (completed) - Final Protocol Submission: 01/2021 - Study Completion: 12/2025 - Final Report Submission: 12/2026

Submit clinical protocols to your IND 124442 for this product. In addition, under 21 CFR 601.70 you should include a status summary of each requirement in your annual report to this BLA. The status summary should include expected summary completion and final report submission dates, any changes in plans since the last annual report, and, for clinical studies/trials, number of patients entered into each study/trial. Submit final reports to this BLA as a supplemental application. For administrative purposes, all submissions relating to this postmarketing requirement must be clearly designated "Subpart E Postmarketing Requirement(s)".

Beurteilung ausländischer Institute

Der **G-BA** hat das Verfahren zum neuen Anwendungsgebiet (Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie) am 15. November 2021 eröffnet und erwartet die Beschlussfassung Mitte Dezember 2022.

IQWiG hat seine Dossierbewertung am 11. Februar 2022 abgeschlossen. Als zweckmässige Vergleichstherapie wurde eine Anthrazyklin- und / oder Taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel berücksichtigt, wobei das pharmazeutische Unternehmen (pU) Paclitaxel und nab-Paclitaxel ausgewählt hat. IQWiG ermittelt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In die Studie KEYNOTE 355 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Die Einschätzung des IQWiG weicht von derjenigen des pU ab, welches einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

NICE publizierte am 29. Juni 2022 das TA (TA801):

The company proposed pembrolizumab combination for people whose tumours express PD-L1 with a CPS of 10 or more and an IC of less than 1%. This is narrower than the marketing authorisation and makes pembrolizumab combination an alternative treatment for people who cannot have atezolizumab combination. [...]

The company has a commercial arrangement. This makes pembrolizumab available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. [...]

Having concluded that pembrolizumab combination is a cost-effective use of NHS resources for tumours that express PD-L1 with a CPS of 10 or more and an IC less than 1%, the committee recommended it for routine use in the NHS.

NCPE hat am 13. Januar 2022 zum Rapid Review outcome (HA ID: 21059) folgendes publiziert:

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.

HAS hat am 06. April 2022 publiziert:

Compte-tenu :

de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, notamment en termes de :

- o survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois (HR=0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86]).)
- o survie globale (gain absolu de 6,9 mois, (HR= 0,73 ; IC95% [0,55 ; 0,95])

et malgré :

- un profil de tolérance de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) plus chimiothérapie moins favorable par rapport à la chimiothérapie seule marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,8% versus 13,5%),
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Medizinischer Bedarf

15-20% aller Mammakarzinome sind triple-negativ und mit einer schlechten Prognose verbunden. Aktuell sind die Optionen für eine systemische Therapie eingeschränkt, wobei eine intensive Chemotherapie auf Anthrazyklin- oder Taxanbasis im Vordergrund steht.

Der medizinische Bedarf für bessere und verträglichere Therapien ist hoch.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit KEYTRUDA liegt eine neue Therapiealternative vor für das triple-negative Mammakarzinom, für welches es weiterhin sehr wenige Therapiemöglichkeiten gibt. Mit der Packung mit zwei Durchstechflaschen à 100 mg steht die nötige Menge für die Dosis eines Zyklus zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit (zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag) offengelegt werden.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg/4 ml, 1 Vial	Fr. 2'203.84	Fr. 2'478.55
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg/4 ml, 2 Vials	Fr. 4'407.68	Fr. 4'763.85

- 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 (20416.XX) 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 31.12.2024

1L NSCLC (Monotherapie) KN024

(mit 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: 20416.01

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L nicht-plattenepitheliales NSCLC (in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) KN189

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ist zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, 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: 20416.02

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L plattenepitheliales NSCLC (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) KN407

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.03

Befristete Limitation bis 31.12.2024

2L NSCLC (Monotherapie) KN010

(mit 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: 20416.04

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Melanom (Monotherapie) KN006

(mit Preismodell)

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

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.05

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Melanom adjuvant (Monotherapie) KN054

(mit 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: 20416.06

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Urothelkarzinom (Monotherapie) KN045

(mit 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: 20416.07

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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: 20416.08

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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: 20416.09

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei erwachsenen Patienten KN204

(mit 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: 20416.10

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei pädiatrischen Patienten KN051

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 50 kg wird eine Packung KEYTRUDA 2 Durchstechflaschen pro 2 Behandlungszyklen vergütet.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.11

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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: 20416.12

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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

KEYTRUDA als Monotherapie zur 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: 20416.13

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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: 20416.14

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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: 20416.15

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Lokal rezidivierendes, nicht resezierbares oder metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (in Kombination mit Chemotherapie) KN 355 (mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden, nicht resezierbaren oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren und die keine vorherige Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung erhalten haben.

- **Falls Patienten vorhergehend systemisch im (neo)adjuvanten Setting behandelt wurden: Mit Vortherapie auf Anthrazyklin-Basis, ausser diese war kontraindiziert.**
 - **Ohne Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren innerhalb der letzten 12 Monate**
- Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.17**

Für Behandlungen in Indikationen mit Preismodell erstattet die Zulassungsinhaberin nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, eine Rückvergütung pro nachweislich verabreichter Packung KEYTRUDA (1 bzw. 2 Vials) zurück. Es gelten die zum Verabreichungszeitpunkt aktuellen Preise und Prozentsätze. Für die Beantragung dieser Rückerstattungen ist vom Krankenversicherer mit jeder Rückvergütungsforderung der jeweilige Indikationscode (20416.XX) zwingend bekanntzugeben. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll zeitnah zur Verabreichung erfolgen.»

- mit Auflagen.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2024.