



(20679) KISPLYX, Eisai Pharma AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

KISPLYX wurde von Swissmedic per 02. Mai 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„Nierenzellkarzinom (RCC)

KISPLYX ist in Kombination mit Pembrolizumab indiziert zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (siehe «Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase(RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, wie beispielsweise die Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und die Rezeptoren PDGFR α , KIT und RET des Plättchen-Wachstumsfaktors (PDGF), hemmt.

In syngenischen Maustumormodellen verminderte Lenvatinib tumorassoziierte Makrophagen, erhöhte aktivierte zytotoxische T-Zellen und zeigte in Kombination mit einem gegen PD-1 gerichteten monoklonalen Antikörper eine im Vergleich zu jeder der beiden Behandlungen allein höhere antitumorale Aktivität.

Standard of Care (gemäss Gesuchsbeurteilung 2022)

Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)

In der beantragten Indikation wurden bis vor einigen Jahren hauptsächlich Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und die Kombination aus Avastin und Interferon A eingesetzt. Seit einigen Jahren sind vermehrt Immunonkologiekombinationen zugelassen worden, welche seither als Therapiestandard gelten. Zu diesen zählen hauptsächlich Immuncheckpointinhibitoren (PD-1) in Kombinationen mit TKI, aber auch eine Kombination aus zwei Immuncheckpointinhibitoren (PD-1 & CTLA-4).

Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Verschiedene Modelle wurden zur Berechnung und zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Der sogenannte MSKCC oder Motzer Score wurde bei Chemotherapie- und Interferon-behandelten Patienten validiert:

MSKCC (Motzer) Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol / l (> 10 mg / dl)
- LDH > 1,5 des oberen Normwertes

In neueren Studien wird vor allem der **IMDC Score** (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren:

IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IDMC Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) [15]	Überlebensrate nach 2 Jahren [15]
0	günstig	43,2 Monate	63-81%
1 - 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3 - 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%

Die ESMO-Guidelines haben 2022 folgende Therapien empfohlen:

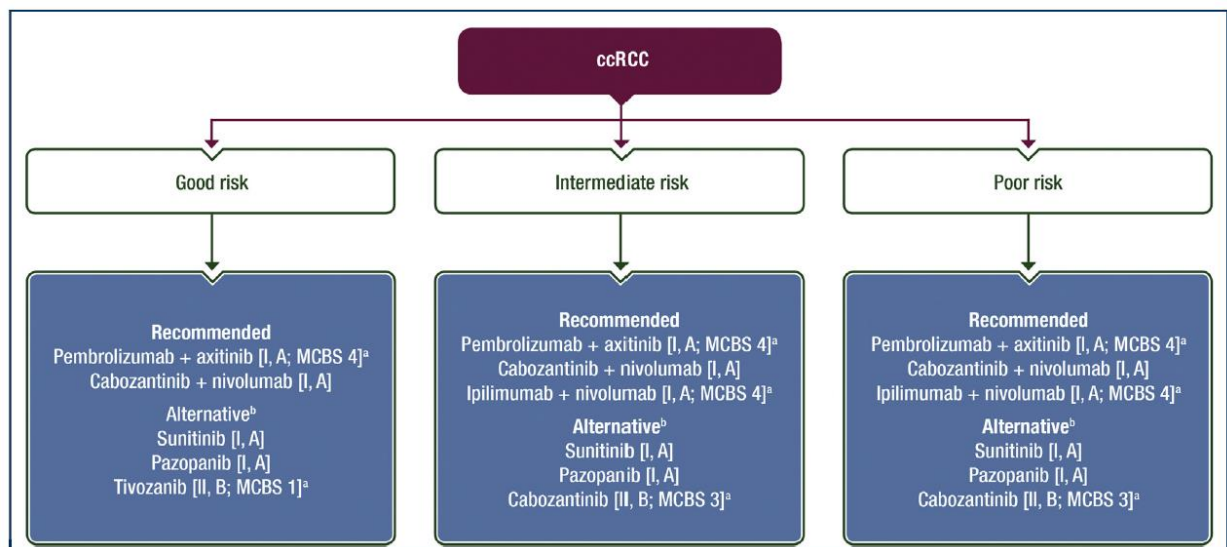


Figure 1. Systemic first-line treatment of ccRCC.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale.

^a ESMO-MCBS scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

^b Where recommended treatment not available or contraindicated.

Die NCCN-Guidelines Version 3.2025 nennen Axitinib + pembrolizumab, Cabozantinib + nivolumab, Lenvatinib + pembrolizumab und Ipilimumab + nivolumab als bevorzugte Therapieoptionen.

Studienlage

Motzer R et al, Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma, *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1289-1300

NCT02811861

In dieser randomisierten, dreiarmligen multizentrischen Phase III-Studie wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit zuvor unbehandeltem klarzelligem metastasierendem RCC und mindestens einer messbaren Läsion entsprechend der RECIST-Kriterien 1.1 eingeschlossen, die einen Karnofsky Performance-Status von mindestens 70 aufwiesen (0-100, tiefere Werte bedeuten grössere Beeinträchtigung). Die Patienten hatten einen adäquat kontrollierten Blutdruck mit oder ohne Arzneimitteltherapie und adäquaten Organfunktionen.

Unter anderem galten folgende Ausschlusskriterien:

- Patienten mit systemischer Therapie für RCC
- Patienten mit ZNS-Metastasen
- Aktive Malignitäten innerhalb der letzten 24 Monate
- Vorherige Radiotherapie bis 21 Tage vor Studienbeginn
- Patienten mit anderen Studienarzneimitteln oder die solche weniger als 4 Wochen vor Studienbeginn erhalten haben
- Erhalt eines Lebendvazines weniger als 30 Tage vor Studienbeginn
- Patienten mit Proteinurie
- Prolongation des QTc-Intervals $> 480\text{ms}$
- Gastrointestinale Malabsorption, gastrointestinale Anastomosis oder jegliche andere Konditionen, die einen Effekt auf die Absorption von Lenvatinib, Everolimus und/oder Sunitinib haben könnten
- Blutungen oder thrombotische Störungen mit einem Risiko für eine schwere Hämorrhagie
- Signifikante kardiovaskuläre Beschwerden innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels: Herzinsuffizienz stärker als NYHA II, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Stroke, kardiale Arrhythmien

Es wurden insgesamt 1417 Patienten gescreent, wovon 1069 Patienten in die Studie eingeschlossen und wie folgt randomisiert wurden:

n=355: Lenvatinib 20mg qd plus Pembrolizumab 200mg q3w

n=357: Lenvatinib 18mg qd plus Everolimus 5mg

n=357: Sunitinib 50mg einmal täglich für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause

Als primärer Endpunkt wurde das **Progressionsfreie Überleben**, ermittelt durch ein unabhängiges Komitee, erfasst:

Lenvatinib + Pembrolizumab: 23.9 Monate (95% CI: 20.8-27.7)

Lenvatinib + Everolimus: 14.7 Monate (95% CI: 11.1-16.7)

Sunitinib: 9.2 Monate (95% CI: 6.0-11.0)

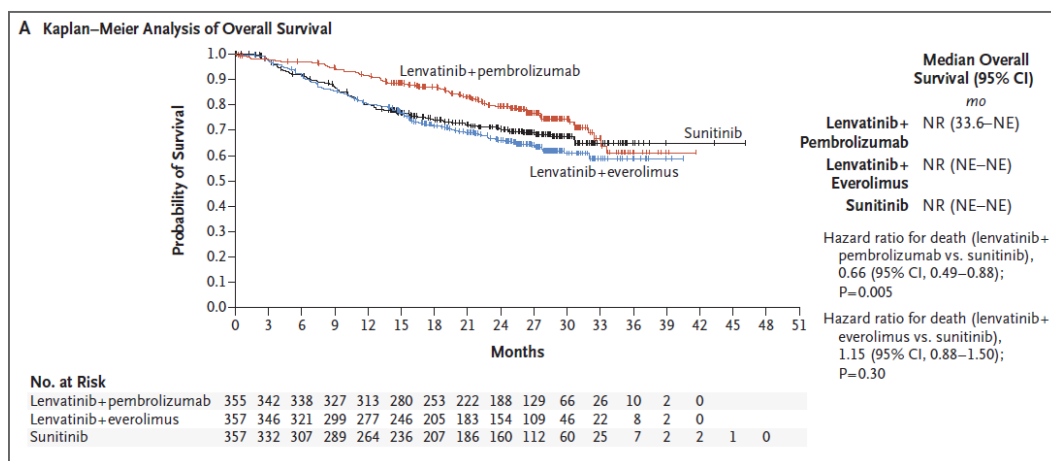
Gegenüber der Sunitinib-Gruppe ergibt sich für die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.39 (95% CI, 0.32-0.49, $p<0.001$) und war signifikant länger, gegenüber der Sunitinib-Gruppe resultiert gegenüber der Lenvatinib und Everolimus-Gruppe für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.65 (95% CI, 0.53-0.80, $p<0.001$).

Es wurden diverse sekundäre Endpunkte erhoben (Auswahl):

Overall Survival (OS)

79.2% aller Patienten in der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe waren nach 24 Monaten noch am Leben, ebenso 66.1% der Patienten der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe und 70.4% der Patienten in der Sunitinib-Gruppe.

Das mittlere OS war in keinem der Behandlungsarme erreicht, im Vergleich zu der Sunitinib-Gruppe war das OS in der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe signifikant wesentlich länger (HR für den Tod: 0.66 (95% CI: 0.49-0.88, $p=0.005$). Das OS in der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe war nicht signifikant länger als das OS in der Sunitinib-Gruppe (HR: 1.15 (95% CI: 0.88-1.50, $p=0.30$).



Progressionsfreies Überleben (ermittelt durch Studienärzte):

Lenvatinib + Pembrolizumab: 22.1 Monate (95% CI: 17.1-26.9)

Lenvatinib + Everolimus: 14.6 Monate (95% CI: 11.2-18.0)

Sunitinib: 9.5 Monate (95% CI: 7.9-11.1)

Gegenüber der Sunitinib-Gruppe ergibt sich für die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.47 (95% CI, 0.38-0.45), gegenüber der Sunitinib-Gruppe resultiert gegenüber der Lenvatinib und Everolimus-Gruppe für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.70 (95% CI, 0.57-0.85).

Objective Response (ORR)

Table 2. Confirmed Tumor Responses.*

Measure	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=355)	Lenvatinib plus Everolimus (N=357)	Sunitinib (N=357)
Objective response (95% CI) — %†	71.0 (66.3–75.7)	53.5 (48.3–58.7)	36.1 (31.2–41.1)
Relative risk vs. sunitinib (95% CI)	1.97 (1.69–2.29)	1.48 (1.26–1.74)	Reference
Best overall response — no. (%)			
Complete response	57 (16.1)	35 (9.8)	15 (4.2)
Partial response	195 (54.9)	156 (43.7)	114 (31.9)
Stable disease	68 (19.2)	120 (33.6)	136 (38.1)
Progressive disease	19 (5.4)	26 (7.3)	50 (14.0)
Unknown or could not be evaluated‡	16 (4.5)	20 (5.6)	42 (11.8)
Median time to response (range) — mo	1.94 (1.41–18.50)	1.91 (1.41–14.36)	1.94 (1.61–16.62)
Median duration of response (95% CI) — mo	25.8 (22.1–27.9)	16.6 (14.6–20.6)	14.6 (9.4–16.7)

* Responses were assessed by an independent review committee with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. Percentages may not total 100 due to rounding.

† Additional details of the statistical analysis and the results of interim analysis 2 (a prespecified interim analysis that had been planned as the final analysis of objective response) are provided in the Supplementary Appendix.

‡ The best overall response was unknown or could not be evaluated for patients who had no baseline or no postbaseline tumor assessments, at least one lesion that could not be evaluated, or early stable disease (occurring <7 weeks after randomization).

OS-Analyse

Robert J. Motzer et al. - Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. JCO 42, 1222-1228(2024). DOI:10.1200/JCO.23.01569

Die finale, vordefinierte Analyse des Gesamtüberlebens (OS) der offenen Phase-III-Studie CLEAR bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (aRCC) mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten nach der primären Analyse berichtet über die Ergebnisse des Vergleichs von Lenvatinib plus Pembrolizumab mit Sunitinib in der CLEAR-Studie.

Behandlungsnaive Patienten mit RCC wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Lenvatinib (20 mg oral einmal täglich in 21-tägigen Zyklen) plus Pembrolizumab (200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen) oder Sunitinib (50 mg oral einmal täglich [4 Wochen an/2 Wochen aus]) zugewiesen.

Am Stichtag (31. Juli 2022) lag die OS-Hazard-Ratio (HR) bei 0,79 (95% CI, 0,63 bis 0,99). Das mediane OS (95 %-KI) betrug 53,7 Monate (95 %-KI, 48,7 bis nicht abschätzbar [NE]) mit Lenvatinib plus Pembrolizumab gegenüber 54,3 Monaten (95 %-KI, 40,9 bis NE) mit Sunitinib; die 36-Monats-OS-Raten (95 %-KI) lagen bei 66,4 % (95 %-KI, 61,1 bis 71,2) bzw. 60,2 % (95 %-KI, 54,6 bis 65,2).

Der Langzeitverlauf zeigt eine Annäherung der Kurven und ein Crossover bei ca. 50 Monaten. Der finale Cut-off der KEYNOTE-581/CLEAR-Studie vom 31. Juli 2022 war nicht primär statistisch gepowert für die OS-Analyse – aber er war vorgeplant (prespecified) als finale deskriptive Analyse, um Langzeitdaten zu liefern. Die Power-Kalkulation der Studie bezog sich auf die primäre OS-Analyse (Cut-off 28. Aug. 2020). Das initiale Überlebenssignal (HR = 0,66) aus der gepowerten Zwischenanalyse bleibt relevant für die Zulassung und war statistisch signifikant. In der regulatorischen Bewertung der EMA wurde betont, dass der frühzeitige OS-Vorteil und die PFS-Verbesserung ausreichend sind – trotz schwächerer finaler OS-Trennung.

Das mediane progressionsfreie Überleben (95 % CI) betrug 23,9 Monate (95 % CI, 20,8 bis 27,7) mit Lenvatinib plus Pembrolizumab und 9,2 Monate (95 % CI, 6,0 bis 11,0) mit Sunitinib (HR, 0,47 [95 % CI, 0,38 bis 0,57]).

Sicherheit / Verträglichkeit (2022)

In der Fachinformation zu Kisplyx wurden diverse Punkte zur Kombination von KISPLYX mit Pembrolizumab ergänzt:

«Wird Kisplyx in Kombination mit Pembrolizumab angewendet, ist die Dosierung von Kisplyx gemäss folgender Tabelle zu unterbrechen reduzieren oder gegebenenfalls abzusetzen. Die Anwendung von Pembrolizumab ist gemäss den Anweisungen in der Fachinformation von Pembrolizumab entweder zu unterbrechen oder zu beenden. Für Pembrolizumab werden keine Dosisreduktionen empfohlen. Bei Toxizitäten, die vermutlich im Zusammenhang mit Kisplyx stehen, sollte die Behandlung nach Rückbildung oder Besserung der unerwünschten Wirkung mit einer reduzierten Dosis gemäss den Empfehlungen in folgender Tabelle fortgesetzt werden.

Bei Toxizitäten, die vermutlich im Zusammenhang mit Everolimus stehen, sollte Everolimus unterbrochen oder nur jeden zweiten Tag verabreicht werden (siehe Fachinformation von Everolimus). Im Falle von vermuteten Toxizitäten von Lenvatinib und Everolimus sollte die Dosis von Kisplyx vor der von Everolimus reduziert werden.

Anpassungen der Kisplyx-Tagesdosis*:

Behandlung	Tagesdosis	Dosisreduktion		
		erste	zweite	dritte
RCC erste Linie	20mg	14mg	10mg	8mg

* es liegen nur begrenzte Daten für Dosen unter 8 mg vor

[...]

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Für die Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mässiger (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz sind aufgrund der Leberfunktion keine Anpassungen der empfohlenen Anfangsdosis der Kombination erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich. Hinweise zur Pembrolizumab-Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen siehe Fachinformation von Pembrolizumab. Weitere Dosisanpassungen können nach individueller Verträglichkeit notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

[...]

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab beim RCC

Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab basiert auf den Daten von 497 RCC-Patienten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen (bei $\geq 30\%$ der Patienten) waren Diarrhoe (61,8%), Hypertonie (51,5%), Fatigue (47,1%), Hypothyreose (45,1%), verminderter Appetit (42,1%), Übelkeit (39,6%), Stomatitis (36,6%), Proteinurie (33,0%), Dysphonie (32,8%) und Arthralgie (32,4%). Das häufigste arterielle thromboembolische Ereignis in der mit Lenvatinib plus Pembrolizumab behandelten Gruppe war Myokardinfarkt (3,2 %).

Die häufigsten schweren (Grad ≥ 3) unerwünschten Wirkungen ($\geq 5\%$) waren Hypertonie (26,2%), erhöhte Lipase (12,9%), Diarrhoe (9,5%), Proteinurie (8,0%), erhöhte Amylase (7,6%), Gewichtsverlust (7,2%) und Fatigue (5,2%).

Lenvatinib, Pembrolizumab oder beide Substanzen wurden wegen unerwünschter Wirkungen bei 33,4% der Patienten abgesetzt; der entsprechende Prozentsatz betrug für Lenvatinib 23,7% und für beide Substanzen 12,9%. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 1\%$), welche zum Absetzen von Lenvatinib, Pembrolizumab oder beiden Substanzen führten, waren Myokardinfarkt (2,4%), Diarrhoe (2,0%), Proteinurie (1,8%), Hautausschlag (1,4%). Unerwünschte Wirkungen, die am häufigsten ($\geq 1\%$) zum Absetzen von Lenvatinib führten, waren Myokardinfarkt (2,2%) Proteinurie (1,8%), und Diarrhoe (1,0%). Hinweise zum Absetzen von Pembrolizumab siehe Fachinformation von Pembrolizumab. Zu Dosisanpassungen (Unterbrüche, Dosisreduktionen) der Therapie mit Lenvatinib,

Pembrolizumab oder beiden Substanzen wegen unerwünschter Wirkungen kam es bei 80,1% der Patienten; die Behandlung mit Lenvatinib wurde bei 75,3% und die Verabreichung beider Substanzen bei 38,6% der Patienten unterbrochen. Eine Lenvatinib-Dosisreduktion wurde bei 68,4% der Patienten vorgenommen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 5\%$), die bei Lenvatinib zu einer Dosisreduktion oder einem Therapieunterbruch führten, waren Diarrhoe (25,6%), Hypertonie (16,1%), Proteinurie (13,7%), Fatigue (13,1%), verminderter Appetit (10,9%), palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPE) (10,7%), Übelkeit (9,7%), Asthenie (6,6%), Stomatitis (6,2%), erhöhte Lipase (5,6%) und Erbrechen (5,6%).

[...]

Unerwünschte Wirkungen, die unter der Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab häufiger auftraten als unter der Lenvatinib-Monotherapie, waren Hypothyreose (inkl. erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut), Hypercholesterinämie, Diarrhoe, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Hautausschlag (inkl. makulopapulöser Hautausschlag) und erhöhtes Kreatinin im Blut.»

Medizinische Leitlinien

In der Schweiz wurden keine spezifischen Guidelines zur Behandlung des RCC publiziert.

Die S-3-Leitlinien zur Behandlung des RCC wurden im November 2021 publiziert. Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1-). Die Kombination Pembrolizumab mit Lenvatinib wird noch nicht erwähnt.

Von den ESMO-Guidelines wurde am 28. September 2021 ein Update publiziert. Mit diesem Update hat ESMO die Empfehlungen aktualisiert. Die Therapie richtet sich nach Einteilung aufgrund der IMDC-Kriterien:

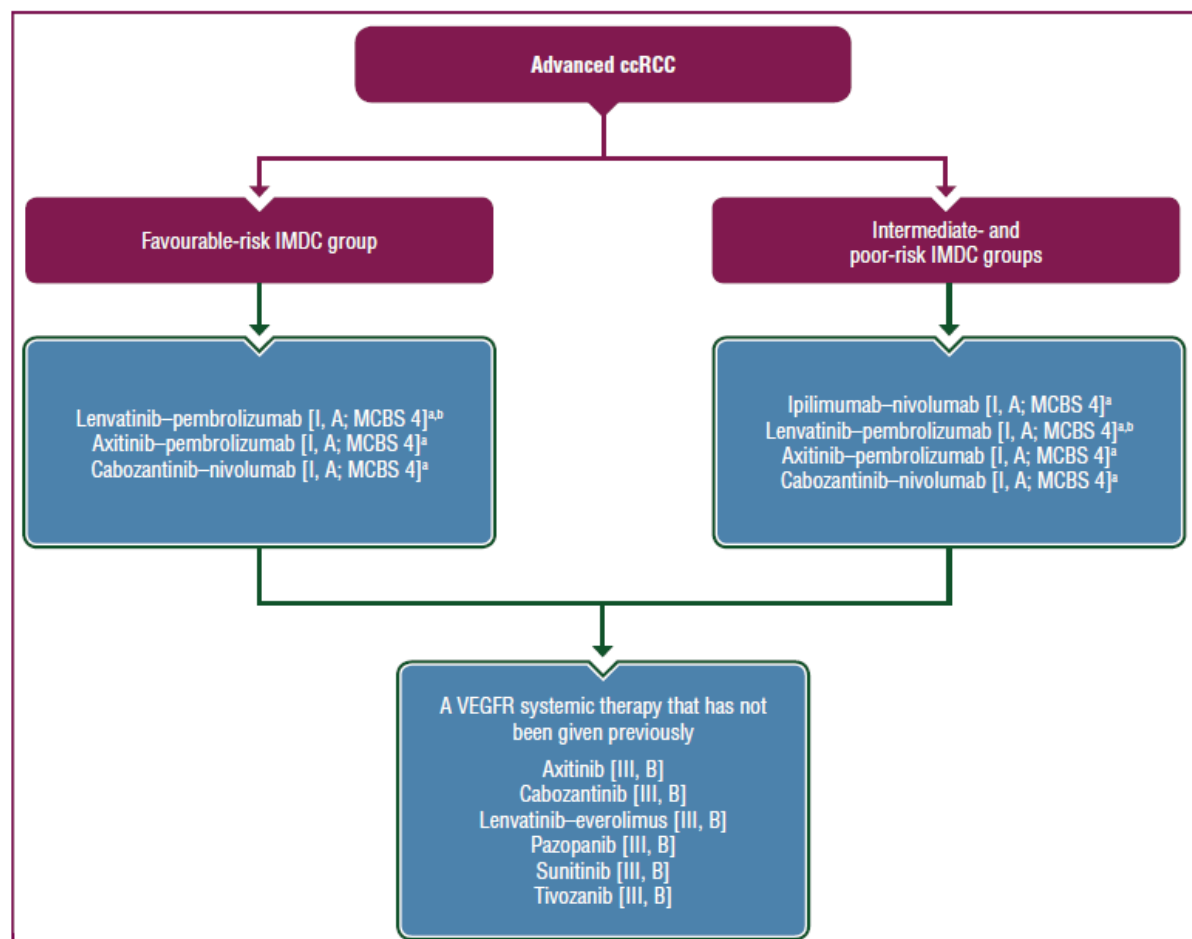


Figure 1. Systemic first- and second-line treatment of ccRCC.

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.

ccRCC, clear cell renal cell cancer; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Scale; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

^a ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA or FDA. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

^b FDA approved; not currently EMA approved.

‘Recommendations

First-line treatment of advanced ccRCC: Lenvatinib-pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] is now FDA approved but not EMA approved and joins other VEGFRePD-1 inhibitor-targeted combinations (Axitinib-pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] or Cabozantinib-nivolumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]) to be recommended for first-line treatment of advanced ccRCC, irrespective of the IMDC risk groups. There is no preferred VEGFR TKIePD-1 inhibitor combination and indirect comparisons across trials are not recommended [I, D].’

Die NCCN-Guidelines 04.2022 vom 21. Dezember 2021 nennen folgende Therapiealternativen für RCC mit klarzelliger Histologie:

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE			
FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	• Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1)	• Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab^b • Pazopanib • Sunitinib	• Active surveillance^c • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate ^a	• Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib	• Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib	• Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 3) • Temozolomide^e (category 3)

Bei nichtklarzelliger Histologie wird die Kombination Lenvatinib/Pembrolizumab nicht empfohlen:

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGY ^h		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Clinical trial • Cabozantinib • Sunitinib	• Lenvatinib + everolimus • Nivolumab^b • Pembrolizumab^b	• Axitinib • Bevacizumab^f • Bevacizumab^f + erlotinib for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)-associated RCC (See HRCC-D) • Bevacizumab^f + everolimus • Erlotinib • Everolimus • Pazopanib • Temsirolimus^e (category 1 for poor-prognosis risk group; category 2A for other risk groups)

Die NCCN Guidelines Version 3.2025 nennt folgende Therapieoptionen;



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2025
Kidney Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR STAGE IV
(M1 OR UNRESECTABLE T4, M0) OR RELAPSED DISEASE**

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	• Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^{b,c} (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^{b,d} (category 1)	• Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Pazopanib • Sunitinib	• Active surveillance^{1,2,3} • Axitinib (category 2B)
Poor/ intermediate ^a	• Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^{b,c} (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^{b,d} (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib	• Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib	• Axitinib (category 2B)

Footnotes:

^a [Risk Models to Direct Treatment \(IMDC criteria or MSKCC Prognostic Model\) \(KID-E\).](#)

^b [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.](#)

^c Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^d Nivolumab and hyaluronidase-nvhy is not approved for concurrent use with IV ipilimumab; however, for nivolumab monotherapy, nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

References:

¹ Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-1324.

² Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA, et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer* 2021;127:2204-2212.

³ Bex A. Increasing the evidence for surveillance of metastatic renal cancer. *Cancer* 2021;127:2184-2186.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

KID-D
1.05.2

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR STAGE IV
(M1 OR UNRESECTABLE T4, M0)^h OR RELAPSED DISEASE**

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGYⁱ		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Clinical trial • Cabozantinib • Cabozantinib + nivolumab^{b,c} • Lenvatinib + pembrolizumab^b	• Erlotinib + bevacizumab^g + for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated RCC (HERED-RCC-D) • Everolimus + lenvatinib • Nivolumab^{b,c} • Pembrolizumab^b • Sunitinib	• Axitinib • Everolimus + bevacizumab^g • Everolimus • Ipilimumab^b + nivolumab^{b,d} (category 2B)

^b [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^c Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^d Nivolumab and hyaluronidase-nvhy is not approved for concurrent use with IV ipilimumab; however, for nivolumab monotherapy, nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^g An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^h For first-line only.

ⁱ For collecting duct or medullary subtypes, partial responses have been observed with cytotoxic chemotherapy (carboplatin + gemcitabine, carboplatin + paclitaxel, or cisplatin + gemcitabine) and other platinum-based chemotherapies currently used for urothelial carcinomas. Gemcitabine + doxorubicin can also produce responses in renal medullary carcinoma (RMC) (Wilson NR, et al. Clin Genitourin Cancer 2021;19:e401-e408). Oral targeted therapies generally do not produce responses in patients with RMC; erlotinib + bevacizumab can produce responses even in heavily pretreated patients with RMC. Outside of clinical trials, platinum-based chemotherapy regimens should be the preferred first-line therapy for RMC.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

KID-D
3 OF 3

Version 3.2025, 1/09/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Zu beachten ist, dass Swissmedic – im Gegensatz zur FDA und zur EMA –, Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib nur bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil zulassen hat.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der vorgelegten CLEAR-Studie wurde gezeigt, dass die Kombination Lenvatinib/Pembrolizumab gegenüber dem bisherigen Standard Sunitinib ein mehr als doppelt so langes medianes PFS zeigte.

Die Checkpoint-Inhibitoren verstärken die Immunantwort gegen Tumore und zeigen gute Ergebnisse in Kombination mit den bereits länger in der Indikation RCC eingesetzten TK-Inhibitoren und VEGF-Antikörper.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der vorgelegten Studie wurde gezeigt, dass die Kombination Lenvatinib-Pembrolizumab ein besseres PFS aufweist als der zum Zeitpunkt der Studie geltende Therapiestandard Sunitinib. Die finale OS-Analyse zeigt ein vergleichbares overall Survival zwischen der Therapie von Pembrolizumab mit Lenvatinib gegenüber der Monotherapie aus Sunitinib. Die neue Kombinationstherapie ist der Monotherapie Sunitinib hinsichtlich des OS nicht überlegen, geht aber mit deutlich mehr Nebenwirkungen einher. Der Langzeitverlauf zeigt eine Annäherung der OS-Kurven und ein Crossover bei ca. 50 Monaten. Der finale Cut-off der KEYNOTE-581/CLEAR-Studie vom 31. Juli 2022 war nicht primär statistisch gepowert für die OS-Analyse – aber er war vorgeplant (prespecified) als finale deskriptive Analyse, um Langzeitdaten zu liefern. Die Power-Kalkulation der Studie bezog sich auf die primäre OS-Analyse (Cut-off 28. Aug. 2020). Das initiale Überlebenssignal (HR = 0,66) aus der gepowerten Zwischenanalyse bleibt relevant für die Zulassung und war statistisch signifikant. In der regulatorischen Bewertung der EMA wurde betont, dass der frühzeitige OS-Vorteil und die PFS-Verbesserung ausreichend sind – trotz schwächerer finaler OS-Trennung.

Bei mehr als 2/3 der Patienten mit Lenvatinib kam es aufgrund von TEAE zu Dosisreduktionen.

In den ESMO- und NCCN-Leitlinien werden die Kombinationen der Immuntherapeutika bereits in der ersten Linie bei ccRCC empfohlen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Dosierung von Lenvatinib beträgt 20mg (2x10mg) und kann je nach Toxizitäten in mehreren Schritten reduziert werden (20mg > 14mg > 10mg > 8mg) reduziert werden. Mit den angebotenen Dosisstärken von 4mg und 10mg können die empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden. Pembrolizumab wird für maximal 24 Monate fortgesetzt. Die Behandlung mit Lenvatinib kann hingegen über 24 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Die **FDA** hat am 10. August 2021 zum Supplemental Approval folgendes publiziert:

'POSTMARKETING COMMITMENT SUBJECT TO REPORTING REQUIREMENTS UNDER SECTION 506B

We remind you of your postmarketing commitment:

4123-1 Provide the final overall survival report and datasets, including results for the favorable risk MSKCC and IMDC risk subgroups, based on the pre-specified final number of events for the clinical trial CLEAR, titled "A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma." The report and datasets should include updated overall survival results for all three study arms on the CLEAR trial. The results from this trial may inform product labeling.

The timetable you submitted on July 26, 2021, states that you will conduct this study according to the following schedule: Trial Completion: 10/2022 Final Report Submission: 04/2023 Submit clinical protocols to your IND 124564 for this product. Submit nonclinical and chemistry, manufacturing, and controls protocols and all postmarketing final reports to this NDA. In addition, under 21 CFR 314.81(b)(2)(vii) and 314.81(b)(2)(viii) you should include a status summary of each commitment in your annual report to this NDA. 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. All submissions, including supplements, relating to these postmarketing commitments should be prominently labeled "Postmarketing Commitment Protocol," "Postmarketing Commitment Final Report," or "Postmarketing Commitment Correspondence."

Beurteilung ausländischer Institute

NICE hat am 11. November 2021 das finale Protokoll für das Assessment veröffentlicht:

"4.1 Purpose of the decision to be made:

The remit of this review is to appraise the clinical and cost effectiveness of lenvatinib in combination with pembrolizumab (lenvatinib+pembrolizumab) within its European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation for the treatment of untreated advanced renal cell carcinoma (RCC)."

HAS hat am 22. März 2022 ihre Beurteilung vom 7. Februar 2022 publiziert:

'Place du médicament

KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de cette association vis-à-vis des autres associations disponibles :

KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) et OPDIVO/CABOMETYX (nivolumab/cabozantinib) quel que soit le pronostic et,

OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.

En l'absence de données disponibles, la place de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie, actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

Service Médical Rendu (SMR):

Le service médical rendu par KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est :

- important uniquement dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Le service médical rendu par KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est :

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.

Amélioration du service médical rendu (ASMR):

Dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude CLEAR, sur :

- la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 23,9 mois vs. 9,2 mois en médiane; HR=0,39 IC95% [0,32 ; 0,49] ; $p < 0,0001$

- la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes ; HR = 0,66 ; IC95% [0,49 ; 0,88]; $p = 0,0049$, malgré :

- un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'événements indésirables graves (50,6% versus 33,2%), de grades ≥ 3 (82,4% versus 71,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (37,2% versus 14,4%),

- des données de qualité de vie exploratoires, la Commission de la Transparence considère que l'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab apporte, comme l'association pembrolizumab/axitinib et l'association nivolumab/cabozantinib, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib, dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

- Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires:

Sans objet'

Medizinischer Bedarf

Jedes Jahr erkranken in der Schweiz 990 Menschen neu an Nierenkrebs. Etwa zwei Drittel der Patienten sind Männer. Fast die Hälfte der Erkrankten ist zum Zeitpunkt der Diagnose über 70 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben etwa zwei Drittel der Patienten mit RCC eine lokale und ein Drittel eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung. Von den initial mit einer lokalen Erkrankung diagnostizierten Patienten entwickeln wiederum ein Drittel langfristig ein fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC. Zwischen 2010 und 2014 starben durchschnittlich 197 Männer und 108 Frauen in der Schweiz an RCC, so dass RCC für 2% aller Krebs-assoziierten Tode in der Schweiz verantwortlich ist. Des Weiteren beträgt die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit RCC in der Schweiz nur etwa 60% (Überlebensraten von 2012). Derzeit verfügbare Erstlinientherapien haben eine erhebliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittenem RCC bewirkt; jedoch beträgt das mediane PFS für all diese First-Line-Behandlungen weniger als 1 Jahr. Somit besteht ein medizinischer Bedarf an neuen, effektiveren Behandlungsmöglichkeiten fürs das Nierenzellkarzinom.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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

- zu SL-Preisen von:

	FAP	PP
Kapseln, 4 mg, 30 Stk	Fr. 1250.42	Fr. 1376.30
Kapseln, 10 mg, 30 Stk	Fr. 1250.42	Fr. 1376.30

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.04.2028

„1L fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil von erwachsenen Patienten

KISPLYX ist in Kombination mit Pembrolizumab vergütet zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Eine Vergütung von KISPLYX kann nur mit dem Kombinationspartner Pembrolizumab erfolgen, dessen Limitation die Kombinationstherapie (KISPLYX + Pembrolizumab) in der Indikation 1L fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom explizit aufführt.

Die Eisai Pharma AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung KISPLYX einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die Eisai Pharma AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20679.01. „

- mit Auflagen.

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 30. April 2028.