



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation 2L NSCLC Monotherapie (KN-010) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 16. September 2016 die folgende Indikation zugelassen:

„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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 KEY-TRUDA behandelt werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Krankheitsbild / Standard of Care

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) macht rund 80 bis 85% aller Lungenkrebsfälle aus, wobei das Nicht-Plattenepithelzellkarzinom der häufigste histologische Subtyp ist (78%, non-squamous cell carcinoma), gefolgt von Plattenepithelkarzinom (18% squamous cell carcinoma). Patienten mit NSCLC haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die grosse Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ [Onkopedia und Lancet 2021;398: 535-554].

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorhistologie und molekularem Profil. Nach Ausschluss von allen Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit hoher PD-L1-Expression ($> 50\%$) meist aus einer immunonkologischen (IO) Monotherapie (anti-PD1 oder anti-PDL1). Bei mNSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationsbehandlung, üblicherweise IO mit Chemotherapien. Wenn für Patienten eine IO nicht empfohlen wird, besteht die Erstlinienbehandlung aus Chemotherapien.

Studienlage

Studie 1– Roy S Herbst Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet.¹

Beurteilung Verfügung 22. November 2016

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in der beantragten Indikation in der Keynote-010 Studie untersucht, einer multizentrischen, offenen, kontrollierten Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden NSCLC bei Patienten, die zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und eine Krankheitsprogression aufwiesen (Herbst et al. Lancet 2016 Apr 9;387(10027):1540-50).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1:1) und erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg (n=344) oder 10 mg/kg (n=346) alle 3 Wochen oder Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² (n=343) alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität.

Von den 2'699 Patienten, welche gescreent wurden, hatten 2'222 Patienten eine vorhandene Tumorable: davon waren 66% (1'475 Patienten) PD-L 1 positiv (TPS $\geq$ 1%) und 28% (633 Patienten) stark PD-L 1 positiv (TPS $\geq$ 50%). 1'034 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden randomisiert.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie überleben (PFS) beurteilt durch einen verblindeten, unabhängigen, zentralen Review (BICR) unter Verwendung der RECIST 1.1 Kriterien.

Das mediane OS bei Patienten mit einem TPS $\geq$ 1%, die mit 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen behandelt wurden betrug 10.4 Monate (95% KI 9.4; 11.9) im Vergleich zu 8.5 Monaten (95% KI 7.5; 9.8) unter Docetaxel.

In der TPS $\geq$ 1% Population betrugen die OS Raten nach 12 Monaten 43% bei Patienten, die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 35% unter Docetaxel.

Das mediane PFS in dieser Population betrug 3.9 Monate (95% KI 3.1; 4.1) im Vergleich zu 4 Monaten (95% KI 2.6; 4.3) unter Docetaxel.

Das mediane OS bei Patienten mit einem TPS $\geq$ 50%, betrug 14.9 Monate (95% KI 10.4; nicht erreicht) bei Patienten die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 8.2 Monaten (95% KI 6.4; 10.7) unter Docetaxel. In der TPS $\geq$ 50% Population betrugen die OS Raten nach 12 Monaten 53% bei Patienten, die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 38% unter Docetaxel.

Das mediane PFS in dieser Population betrug 5.2 Monate (95% KI 4.0; 6.5) bei Patienten die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 4.1 Monaten (95% KI 3.6; 4.3) unter Docetaxel.

Die Wirksamkeitsergebnisse für die 2 mg/kg und 10 mg/kg Pembrolizumab Behandlungsarme waren vergleichbar.

Studie 2 – Herbst, Roy S. et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2021.²

Neu

Design: multizentrischen, offenen, kontrollierten Studie

Intervention: Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg oder Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 3 Wochen

Endpunkte: Im 5-Jahres-Follow-up (im Median 67.4 Monate) konnte das mediane Gesamtüberleben (mOS) in beiden Gruppen erreicht werden. Bei Patienten mit einem TPS $\geq$ 50% (HR 0.55) lag das mOS bei Pembrolizumab bei 16.9 (12.3–21.4) Monaten, das mOS unter Docetaxel lag bei 8.2 (6.4–

¹ Roy S Herbst Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet.

² Herbst, Roy S. et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2021.

9.8) Monaten. Bei Patienten mit einem TPS $\geq 1\%$ lag das mOS bei Pembrolizumab bei 11.8 Monaten (10.4–13.1) und das mOS unter Docetaxel bei 8.4 (7.6–9.5) (HR 0.7).

Kaplan-Meier-Schätzungen für die 5-Jahres-OS-Raten für Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel waren 25,0% gegenüber 8,2% in der PD-L1-TPS-50%-Gruppe (NNT= 6) und 15,6% gegenüber 6,5 % in der PD-L1-TPS-1 %-Gruppe (NNT=11).

Das mediane PFS betrug 5.3 Monate für Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$ in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 4.2 Monaten für die Patienten in der Chemotherapie Gruppe (HR 0.57). Das mediane PFS betrug 4.0 Monate für Patienten mit einem TPS $\geq 1\%$ in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 4.1 Monaten für die Patienten in der Chemotherapie Gruppe (HR 0.84).

Die mediane Behandlungszeit mit Chemotherapie betrug 2 Monate, mit Pembrolizumab 3.5 Monate (=5.07 Zyklen).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Inzidenz behandlungsbedingter AEs (jeglicher Grad), AEs der Grade 3 bis 5 und behandlungsbedingter AEs, die zum Abbruch der Behandlung oder zum Tod führten, war bei den mit Pembrolizumab behandelten Patienten geringer als bei den mit Docetaxel behandelten Patienten.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Version 3.2025 - Non-Small Cell Lung Cancer³



**NCCN Guidelines Version 3.2025
Non-Small Cell Lung Cancer**

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

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – SUBSEQUENT ^{d,l}	
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0–2)	SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 0–2)
Preferred (no previous IO): Systemic immune checkpoint inhibitors^e • Nivolumab^w (category 1) • Pembrolizumab^x (category 1) • Atezolizumab^f (category 1) Other Recommended (no previous IO or previous IO):^y • Docetaxel • Pemetrexed • Gemcitabine • Ramucirumab/docetaxel • Albumin-bound paclitaxel • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (HER2 IHC3+)	Preferred (no previous IO): Systemic immune checkpoint inhibitors^e • Nivolumab^w (category 1) • Pembrolizumab^x (category 1) • Atezolizumab^f (category 1) Other Recommended (no previous IO or previous IO):^y • Docetaxel • Gemcitabine • Ramucirumab/docetaxel • Albumin-bound paclitaxel • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (HER2 IHC3+)
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 3–4)	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	
SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – PROGRESSION ^{d,l}	
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS ^{e,y}	SQUAMOUS CELL CARCINOMA ^{e,y}
• Options for PS 0–2: nivolumab,^w pembrolizumab, or atezolizumab^f; fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (HER2 IHC3+); docetaxel (category 2B); pemetrexed (category 2B); gemcitabine (category 2B); ramucirumab/docetaxel (category 2B); or albumin-bound paclitaxel (category 2B) • PS 3–4: Best supportive care • Options for further progression are best supportive care or clinical trial.	• Options for PS 0–2: nivolumab,^w pembrolizumab, or atezolizumab^f; fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (HER2 IHC3+); docetaxel (category 2B); gemcitabine (category 2B); ramucirumab/docetaxel (category 2B); or albumin-bound paclitaxel (category 2B) • PS 3–4: Best supportive care • Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

^d Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or current use of immunosuppressive agents; some oncogenic drivers (ie, *EGFR* exon 19 deletion or L858R; *ALK*, *RET*, or *ROS1* rearrangements) have been shown to be associated with less benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors.

^e If progression on PD-1/PD-L1 inhibitor, using a PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.

^f Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to IV atezolizumab.

^l Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease (eg, chest, abdomen, pelvis) with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

^w 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.

^x Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels $\geq 1\%$, as determined by an FDA-approved test.

^y If not previously given.

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

References

NSCL-K
4 OF 5

Version 3.2025, 01/14/25 © 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.

Onkopedia; Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand Januar 2025⁴

6.1.6.2.11.2 Zweitlinientherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Pat. ohne Nachweis genetischer Marker für eine molekular zielgerichtete Therapie sind vielfältig. Die Mehrzahl wurde gegen Docetaxel, nach einer reinen

³ [nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf](#) Version 3.2025- Non-Small Cell Lung Cancer, abgerufen 25.03.2025

⁴ Onkopedia, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand Januar 2025, abgerufen am 25.03.2025

Chemotherapie in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor, geprüft. Die aktuellen Ergebnisse können so zusammengefasst werden:

- Die gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, in der Mehrzahl der Studien jedoch nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Checkpoint-Inhibitoren niedriger als unter Docetaxel. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen.

ESMO - Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 17 January 2023⁵

Second-line ICI after first-line platinum-doublet ChT.

Importantly, in some cases, patients could not access, or were not eligible for, first-line ICIs and were treated with a platinum doublet but became eligible for ICI in the second line. In this situation, monotherapy anti-PD-(L)1 is recommended. Three anti-PD-(L)1 agents, nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab, have been approved by regulatory bodies and are the treatment of choice for most patients (except for never smokers) with advanced, previously treated, PD-(L)1 inhibitor-naïve NSCLC, irrespective of PD-L1 expression (pembrolizumab only in PD-L1 $\geq 1\%$). No major differences in terms of efficacy or safety and no comparative studies have been conducted. [...]

Second line and beyond without contraindications for use of immunotherapy.

The second-line treatment strategy is heavily influenced by the treatment given in the first line. In general, ChT should be considered in patients with a PS 0-2 without major comorbidities. If the patient previously obtained a substantial clinical benefit from ICI (if ICI was discontinued previously, but not for progressive disease), rechallenge with anti-PD-(L)1 might be considered since it has shown reasonable efficacy and good tolerability. [...]

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Drei Anti-PD-(L)1-Wirkstoffe, Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, sind für die 2. Linienbehandlung der NSCLC Monotherapie zugelassen. Es gibt keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit oder Sicherheit und es wurden keine vergleichenden Studien durchgeführt. Alle randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (RCTs) mit diesen Wirkstoffen zeigten einen OS-Vorteil für eine ICI-Monotherapie gegenüber einer ChT-Monotherapie.

Mit der KN-010 liegt eine direktvergleichende Studie der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Verfügung vom 22. November 2016 wurde das Kriterium der Wirksamkeit weder als befristet noch als unbefristet erachtet. Es wurden keine zusätzlichen Daten nachverlangt.

In der Zielpopulation erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore PD-L1 exprimieren und bei denen die Krankheit während oder nach einer vorherigen Chemotherapie fortgeschritten ist, wurde mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil in Bezug auf das Überleben gegenüber Docetaxel beobachtet, und zwar sowohl bei Patienten mit TPS $\geq 50\%$ als auch mit TPS $\geq 1\%$. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nur für das PFS in der stark TPS

⁵ Hendriks, L. E. et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023, Available online 17 January 2023.

positiven Untergruppe festgestellt. Es kann jedoch der Schluss gezogen werden, dass der Nutzen von Pembrolizumab nicht auf die stark positive Untergruppe beschränkt ist.⁶

Zwischenzeitlich liegt das 5-Jahres-Follow-Up der KN-010 vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Die Zulassungsinhaberin hat keine Daten eingereicht.

Beurteilung durch ausländische Institute

Die Zulassungsinhaberin hat keine Daten eingereicht.

Expertengutachten

Derzeit liegt kein aktuelles Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Nach wie vor sind die Behandlungserfolge bei Patienten in einem metastasierten Stadium immer noch limitiert. Mit OPDIVO und TECENTRIQ liegen zwei zugelassene und vergütete Therapiealternativen vor. Der medizinische Bedarf ist gering.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

In der Verfügung vom 22. November 2016 wurde das Kriterium der Zweckmässigkeit weder als befristet noch als unbefristet erachtet. Es wurden keine zusätzlichen Daten nachverlangt.

OPDIVO und TECENTRIQ werde in dieser Indikation ebenfalls vergütet. Der medizinische Bedarf ist gegeben.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

- Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden. zu SL-Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz 100mg/4ml, Durchstf 2 Stk	3'933.27	4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.04.2028

„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“

- mit Auflagen

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. April 2028.

⁶ CHMP Keytruda, INN-pembrolizumab 23 June 2016. 23 June 2016 EMA/546566/2016