



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation 1L nsq NSCLC Kombinationstherapie (KN-189) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 18. Oktober 2018 die folgende Indikation zugelassen:

„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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.“

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 Treibern, 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– Gandhi, Leena et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. (KN-189) The New England journal of medicine 2018.¹

Beurteilung Verfügung vom 18. Dezember 2020

¹ Gandhi, Leena et al. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. The New England journal of medicine 2018.

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

Design:

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

Intervention:

Pembrolizumab-Arm (N=410):

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

Aktiver Kontroll-Arm (N=206):

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

Einschlusskriterien

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

Ausschlusskriterien

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

Patientencharakteristika

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

		zu Pembrolizumab nach Progression, zusätzliche 8.7% (18 Patienten) erhielten eine Immunotherapie ausserhalb der Studie → Totale Crossover-Rate in der ITT Population von 41.3%.
--	--	--

Patientenfluss

	Pembrolizumab-Kombinationsarm Anzahl	Kontrollarm Anzahl
randomisiert zugewiesen	410	206
Behandelt	405	202
fortgesetzte Behandlung	137 (33.8%)	36 (17.8%)
Gründe für Behandlungsabbruch		
adverse Event	78 (19.3%)	21 (10.4%)
klinische Progression	11 (2.7%)	13 (6.4%)
Krankheits-Progression	150 (37%)	119 (58.9%)
withdrawal by subject	16 (4%)	8 (4%)
anticancer therapy	4 (1%)	2 (1%)

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

Stratifizierung:

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

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

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

Primärer Endpunkt

Die zwei gewählten primären Endpunkte waren:

- Overall Survival (OS, erster der beiden Endpunkte)
- Progression Free Survival (PFS)

Definition des Signifikanzniveaus einseitig auf 0.025.

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

Sekundäre Endpunkte

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

Weitere Endpunkte:

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

Resultate

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

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

Nachfolgetherapien:

125 von 410 Patienten (30.5%) im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 96 von 206 Patienten (46.6%) im Placebo-Kombinationsarm erhielten mindestens eine Nachfolgetherapie. 27 Patienten (6.6%) im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 21 Patienten (10.2%) im Placebo-Kombinationsarm erhielten mindestens eine zweite Nachfolgetherapie (Drittlinientherapie). Je 5 Patienten erhielten eine dritte Nachfolgetherapie, davon einzelne eine vierte Nachfolgetherapie. Die Nachfolgetherapien beinhalteten folgende Substanzen, welche teilweise auch kombiniert eingesetzt wurden: Neben Platinen Gemcitabin, Paclitaxel, Erlotinib, Bevacizumab, Nintedanib, Ramucirumab, Vinorelbin, Docetaxel, Mocetinostat, Pemetrexed, Atezolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Alectinib, Crizotinib, Glesatinib, Osimertinib, Tepotinib, Etoposid, Irinotecan, Afatinib, Dabrafenib+Trametinib, Entretinib, Poziotinib, Pemetrexed Erhaltungstherapie.

Resultate im Überblick:

Endpunkt		Pembrolizumab-Kombinationsarm (N=410)	Placebo-Kombinationsarm (N=206)
OS:	am Leben nach 12 Mte: Anzahl mit Event Subgruppen:	69.2% (95% CI 64.1–73.8) N=127	49.4% (95% CI 42.1–56.2) N=108
	TPS < 1% HR 0.59 (95%CI 0.38–0.92)	61.7%	52.2%
	TPS 1–49% HR 0.55 (95%CI 0.34–0.90)	71.5%	50.9%
	TPS ≥ 50% HR 0.42 (95%CI 0.26–0.68)	73.0%	48.1%
	medianes OS	NR	11.3 Monate (95% CI 8.7–15.1)
	HR für Tod	0.49 (95% CI 0.38–0.64), $p<0.001$ Level of Maturity: 57%	
PFS	Medianes PFS HR für Progression oder Tod 0.52, $p<0.001$ (95%CI 0.43–0.64)	8.8 Monate (95% CI 7.6–9.2)	4.9 Monate (95% CI 4.7–5.5)
	am Leben und progressionsfrei nach 12 Mte: TPS < 1% HR 0.75 (95%CI 0.53–1.05) <i>ns</i> TPS 1–49% HR 0.55 (95%CI 0.37–0.81) TPS ≥ 50% HR 0.36 (95%CI 0.25–0.52) Alter ≥ 65 Jahre (N=304) HR 0.75 (95%CI 0.55–1.02) <i>ns</i>	34.1% (95% CI 28.8–39.5) Level of Maturity: 88% vgl. auch Tabellen zur Subgruppenanalyse (TPS <1%) im Anhang, Seite 13	17.3% (95% CI 12.0–23.5) Level of Maturity: 88% vgl. auch Tabellen zur Subgruppenanalyse (TPS <1%) im Anhang, Seite 13
	ORR		

Unterschied statistisch signifikant: $p < 0.0001$	47.6% N=195 (95% CI 42.6–52.5)	18.9% N=39 (95% CI 13.8–25.0)
DOR (Duration of response)	11.2 Monate (range: 1.1+ – 18.0+)	7.8 Monate (range: 2.1+ – 16.4+)
Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung: Anteil an Patienten mit einem Ansprechen von ≥ 12 Monate oder länger (Quelle: Clinical Overview)	49.5%	34.4%
Ongoing response	Patienten mit response: 195	Patienten mit response: 39
≥ 3 Monate	104 (53.3%)	16 (41.2%)
≥ 6 Monate	85 (43.6%)	13 (33.3%)
≥ 9 Monate	48 (24.6%)	8 (20.5%)
≥ 12 Monate	23 (11.8%)	4 (10.3%)

ns: nicht signifikant

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

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

Update gemäss Publikation von Gadgeel S et al, in: J Clin Oncol, 2020 may 10; 38(14):1505-1517²

Mit einem medianen Follow-up von 23.1 Monaten beträgt das mediane OS 22.0 Monate (95% CI 19.5–25.2) im Pembrolizumab-Kombinationsarm versus 10.7 Monate (95% CI 8.7–13.6) im Placebo-Kombinationsarm (HR (OS): 0.57; 95% CI 0.45–0.70). Das mediane PFS beträgt 9.0 Monate (95% CI 8.1–9.9) bzw. 4.9 Monate (95% CI 4.7–5.5) (HR (PFS) 0.48; 95% CI 0.40–0.58).

Geschlechtsspezifische Unterschiede:

² Shirish Gadgeel et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer.

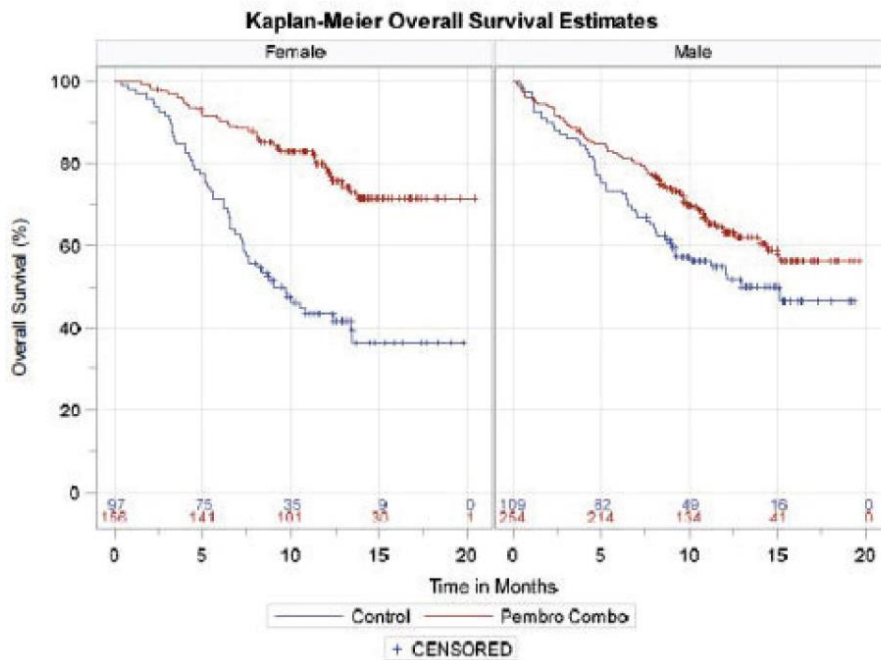


Figure 16: KEYNOTE-189 OS Kaplan-Meier curves for pembrolizumab chemotherapy combination vs. chemotherapy control by gender

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

Studie 2 – Shirish Gadgeel et al., Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO 38, 1505-1517(2020). DOI:10.1200/JCO.19.03136.³

Neu, nicht durch die Zulassungsinhaberin eingereicht

Design: doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie

Intervention:

Pembrolizumab-Arm (N=410):

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

Aktiver Kontroll-Arm (N=206):

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

Endpunkte: Bei einem medianen Follow-up von 23.1 Monaten betrug das mediane (95 % KI) OS 22,0 (19,5 bis 25,2) Monate in der Pembrolizumab-Kombinationsgruppe gegenüber 10,7 (8,7 bis 13,6) Monaten in der Placebo-Kombinationsgruppe (Hazard Ratio [HR], 0,56; 95 % KI, 0,45 bis 0,70).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 9,0 (8,1 bis 9,9) Monate bzw. 4,9 (4,7 bis 5,5) Monate (HR, 0,48; 95 % KI, 0,40 bis 0,58).

³ Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer.

Studie 3 – Marina C. Garassino et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study.⁴

Neu, nicht durch die Zulassungsinhaberin eingereicht

Design: doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie

Intervention:

Pembrolizumab-Arm (N=410):

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

Aktiver Kontroll-Arm (N=206):

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

Endpunkte: Im 5-Jahres-Follow-up (im Median 64,6 Monate) lagen die Fünf-Jahres-OS-Raten bei 19,4% bzw. 11,3% (NNT=12,3) und die 5-Jahres-PFS-Raten bei 7,5 % bzw. 0,6 %. Die ORR (95% CI) betrug 48,3% (43,4 bis 53,2) bzw. 19,9% (14,7 bis 26,0).

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,2 Monate (Bereich: 1 Tag bis 35,4 Monate) in der Gruppe mit Pembrolizumab plus Pemetrexed-Platin und 4,2 Monate (Bereich: 1 Tag bis 27,2 Monate) in der Gruppe mit Placebo plus Pemetrexed-Platin.⁵

Sicherheit / Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil in der Zulassungsstudie war ähnlich wie das bereits etablierte Sicherheitsprofil.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Version 3.2025 - Non-Small Cell Lung Cancer⁶

⁴ Marina C. Garassino et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study.

⁵ Rodríguez-Abreu et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol.

⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Version 3.2025, abgerufen 25.03.25



MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

PD-L1 ≥50% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
Preferred • Pembrolizumab (category 1)^{54,55} • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{56,57} • Atezolizumab^e (category 1)⁵⁸ • Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵⁹ • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰ Other Recommended • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,f} + atezolizumab^e (category 1)⁶¹ • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab^{e,62} • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶³ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁶⁴ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B)⁶⁴ Useful in Certain Circumstances • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁵	Preferred • Pembrolizumab (category 1)^{54,55} • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁶⁶ • Atezolizumab^e (category 1)⁵⁸ • Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵⁹ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰ Other Recommended • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁶³ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁶⁴ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine (category 2B)⁶⁴ Useful in Certain Circumstances • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁵
PD-L1 ≥50% FIRST-LINE THERAPY (PS 3–4) ^g	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	

[PD-L1 ≥1%–49% First-Line Therapy](#)
[Continuation Maintenance](#)

- ^a Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease (eg, chest, abdomen, pelvis) with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.
- ^b 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.
- ^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.
- ^d 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.
- ^f Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.
- ^g Atezolizumab monotherapy is a treatment option for patients with PS 3, regardless of PD-L1 status.

[References](#)

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

NSCL-J
2 OF 6

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.



MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
Preferred • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{56,57} • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰ Other Recommended • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,f} + atezolizumab^e (category 1)⁶¹ • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab^{e,62} • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶³ • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁵ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1)⁶⁴ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1)⁶⁴ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (category 2B)^{h,54,55}	Preferred • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁶⁶ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰ Other Recommended • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁶³ • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁵ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel⁶⁴ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine⁶⁴ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (category 2B)^{h,54,55}
PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 3–4) ^g	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	

[PD-L1 ≥50% First-Line Therapy](#)
[Continuation Maintenance](#)

- ^a Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease (eg, chest, abdomen, pelvis) with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.
- ^b 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.
- ^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.
- ^d 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.
- ^f Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.
- ^g Atezolizumab monotherapy is a treatment option for patients with PS 3, regardless of PD-L1 status.
- ^h Pembrolizumab monotherapy can be considered in PD-L1 1%–49%, when there are contraindications to combination chemotherapy.

[References](#)

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

NSCL-J
3 OF 6

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.



MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
Preferred • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1) ^{56,57} • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁶⁰ Other Recommended • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab ^{c,f} + atezolizumab ^e (category 1) ⁶¹ • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab ^{e,62} • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁶³ • Nivolumab + ipilimumab (category 1) ⁶⁵ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁶⁰ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1) ⁶⁴ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1) ⁶⁴ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (category 2B) ^{h,54,55}	Preferred • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1) ⁶⁶ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁶⁰ Other Recommended • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1) ⁶³ • Nivolumab + ipilimumab (category 1) ⁶⁵ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel ⁶⁴ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine ⁶⁴ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (category 2B) ^{h,54,55}
PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 3–4) ⁹	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	

[PD-L1 ≥50% First-Line Therapy](#)
[Continuation Maintenance](#)

- ^a Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease (eg, chest, abdomen, pelvis) with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.
- ^b 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.
- ^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.
- ^d 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.
- ^e Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.
- ^f Atezolizumab monotherapy is a treatment option for patients with PS 3, regardless of PD-L1 status.
- ^g Pembrolizumab monotherapy can be considered in PD-L1 1%–49%, when there are contraindications to combination chemotherapy.

[References](#)

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

NSCL-J
3 OF 6

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.



SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,c,d}

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0–2)	
NO contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^d AND NO EGFR exon 19 deletion or L858R; ALK, RET, or ROS1 rearrangements	Contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^d OR EGFR exon 19 deletion or L858R; ALK, RET, or ROS1 rearrangements
Preferred • Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed ^e (category 1) ^{1,2} • Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed ^e (category 1) ² • Cemiplimab-rwlc/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) ^e (category 1) ³ Other Recommended • Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ^{e,g,h,i,j} (category 1) ⁴ • Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel ^{e,5} • Nivolumab/ipilimumab ^{e,6} • Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) ^e (category 1) ⁷ • Cemiplimab-rwlc/paclitaxel/(carboplatin or cisplatin) ^e (category 1) ³ • Tremelimumab-actl/durvalumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel ^e (category 1) ⁸ • Tremelimumab-actl/durvalumab/(carboplatin or cisplatin)/pemetrexed ^e (category 1) ⁸	Useful in Certain Circumstances • Bevacizumab ⁹ /carboplatin/paclitaxel ^{h,i,j} (category 1) ⁹ • Bevacizumab ⁹ /carboplatin/pemetrexed ^{h,i,j,9,10} • Bevacizumab ⁹ /cisplatin/pemetrexed ^{h,i,j,11} • Carboplatin-combination therapy (category 1) • Combination options include: albumin-bound paclitaxel, ¹² docetaxel, ¹³ etoposide, ^{14,15} gemcitabine, ¹⁶ paclitaxel, ¹⁷ or pemetrexed ¹⁸ • Cisplatin-combination therapy (category 1) • Combination options include: docetaxel, ¹³ etoposide, ¹⁹ gemcitabine, ^{17,20} paclitaxel, ²¹ or pemetrexed ²⁰ • Gemcitabine/docetaxel ²² • Gemcitabine/vinorelbine ²³ • Albumin-bound paclitaxel ^{24,25} • Docetaxel ^{26,27} • Gemcitabine ^{28–30} • Paclitaxel ^{31–33} • Pemetrexed ³⁴
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 3–4) ^{f,k}	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	

- ^a Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.
- ^b Carboplatin-based regimens are often used for patients with comorbidities or those who cannot tolerate cisplatin.
- ^c If first-line systemic therapy is completed before treatment for an actionable mutation, and disease has progressed, see Subsequent Therapy ([NSCL-K 4 of 5](#)).
- ^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.

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

[Maintenance Therapy NSCL-K \(3 of 5\)](#) [Subsequent Therapy NSCL-K \(4 of 5\)](#)

- ^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.
- ^g An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.
- ^h Bevacizumab should be given until progression.
- ⁱ Any regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.
- ^j Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis. Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.
- ^k Atezolizumab monotherapy is a treatment option for patients with PS 3, regardless of PD-L1 status.

[References](#)

NSCL-K
1 OF 5

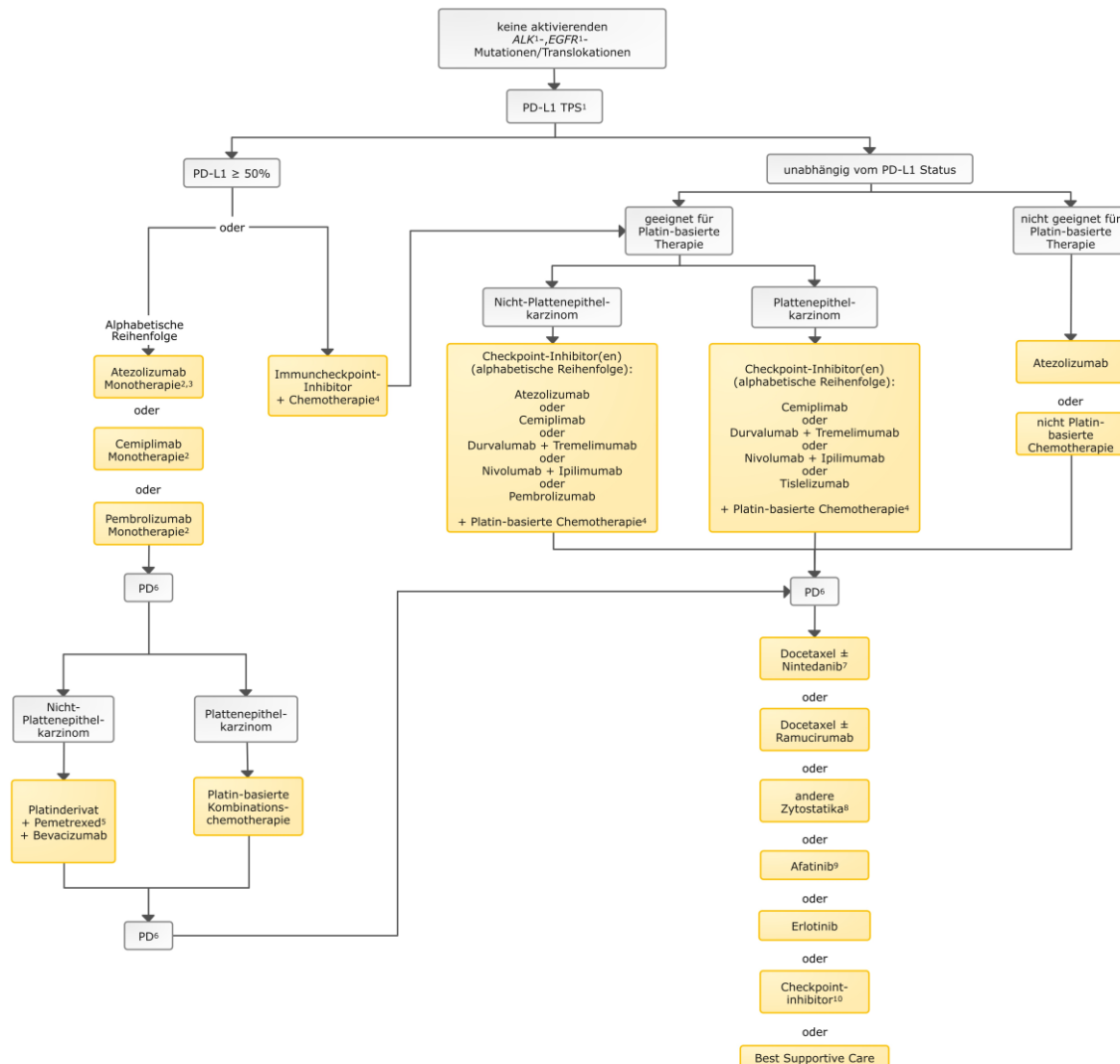
Version 3.2025, 01/14/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Onkopedia; Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand Januar 2025⁷

⁷ Onkopedia, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand Januar 2025 abgerufen am 25.03.25

6.1.6.2.2.1.2 Unabhängig von der PD-L1-Expression

Empfohlen wird eine Immunchemotherapie, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Platin-basierte Chemotherapie vorliegen. Die Art der Immunchemotherapie wird bestimmt durch die Histologie, jeweils auf der Basis der Zulassungsstudien und -bedingungen.



Legende:

■ kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ PD-L1 TPS – Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Proportion Score (TPS);

² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

³ alternativ IC ≥ 10 %;

⁴ Checkpoint-Inhibitor (CPI) basierte Immuntherapie, bestehend auf einem Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörper +/- einem Anti-CDLA4 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie;

⁵ TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed;

⁶ PD – progrediente Erkrankung; Therapiewechsel auf bei Unverträglichkeit indiziert;

⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;

⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

¹⁰ PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥ 1 %), Tislelizumab; der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Pat., die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

ESMO - Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 17 January 2023⁸

⁸ 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.

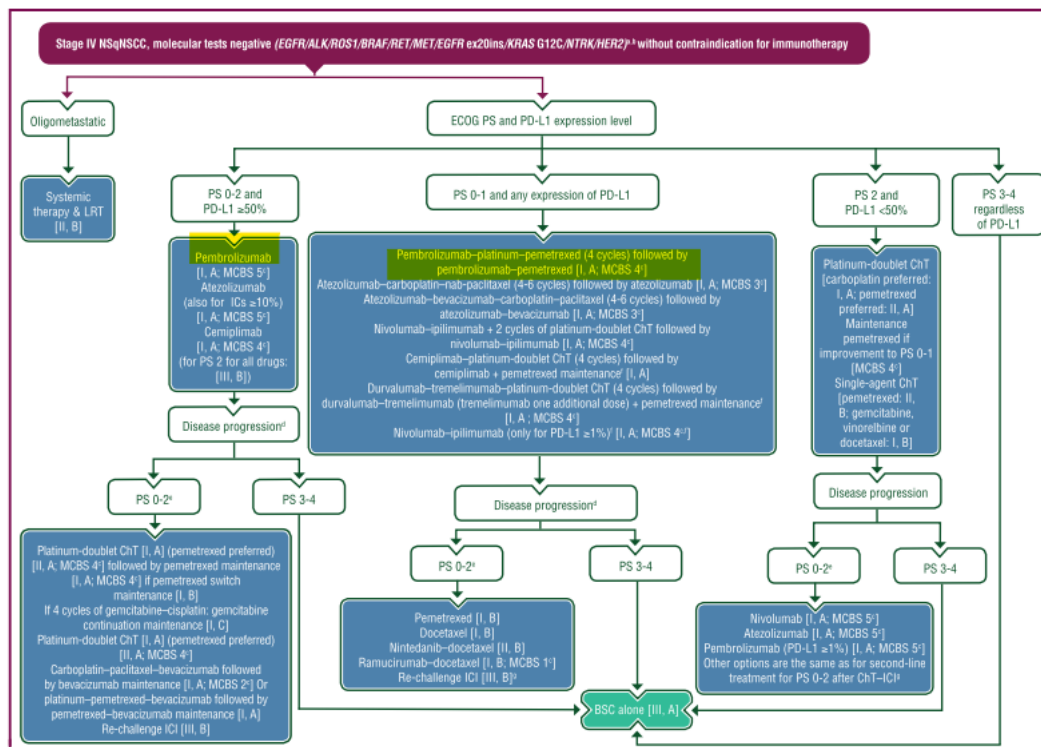


Figure 2. Treatment algorithm for stage IV NSqNSCC after negative findings on molecular tests and without contraindication for immunotherapy.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments.

BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CPG, Clinical Practice Guideline; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; LRT, local radical therapy; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; NSqNSCC, non-squamous non-small-cell carcinoma; mNSCLC, metastatic non-small-cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; TC, tumour cell.

*Please see the ESMO CPG on oncogene-addicted mNSCLC for *MET/EGFR* ex20ins/*KRAS/NTRK/HER2* testing necessary for second-line treatment options and the decision rationale for platinum-doublet ChT, immunotherapy monotherapy or chemo-immunotherapy.²

^bIf positive molecular test, please refer to the ESMO CPG on oncogene-addicted mNSCLC.²

^cESMO-MCBS v1.1¹²³ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^dIf oligoprogression, consider local therapy and continue systemic therapy.

^eSelection of type of ChT also dependent on first-line therapy.

^fFDA approved, not EMA approved.

^gRe-challenge with PD-L1 might be considered if ICI was discontinued previously, but not for progressive disease or severe toxicity.

^hOther options are pemetrexed if not given in first line [I, B], docetaxel [I, B], nintedanib–docetaxel [II, B], ramucirumab–docetaxel [I, B; MCBS 1].

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Mit der KN-189 liegt eine placebo-kontrollierte Studie vor, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinchemotherapie gegen die Wirksamkeit von Placebo plus Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie vergleicht.

Den grössten relativen Nutzen von einer Kombination Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinchemotherapie haben Patienten mit einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Inwiefern der Nutzen, der mit einer Kombinationstherapie von Pembrolizumab plus Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie bei dieser Patientengruppe erzielt werden kann im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie grösser oder kleiner oder vergleichbar ausfällt, kann derzeit nicht beurteilt werden resp. müsste in weiteren direktvergleichenden klinischen Studien untersucht werden. Diese liegen nicht vor. Ein Update der KN-189 Studie hat einen OS-Vorteil von 22.0 Monaten für die Pembrolizumab-Kombination versus 10.7 Monate für die Placebo-Kombination ausgewiesen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Mit Verfügung vom 18. Dezember 2020 wurde das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt erachtet. Es wurden keine zusätzlichen Daten nachverlangt.

Zwischenzeitlich liegt das 5-Jahres-Follow-Up der KN-189 vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Die ZulassungsinhaberIn hat keine Daten eingereicht. Diese sind bei Bedarf dem BAG nachzureichen.

Beurteilung durch ausländische Institute

Die ZulassungsinhaberIn hat keine Daten eingereicht. Diese sind bei Bedarf dem BAG nachzureichen.

Expertengutachten

Derzeit liegt kein aktuelles Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

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

TECENTRIQ wird in dieser Indikation ebenfalls vergütet. Der medizinische Bedarf ist gegeben.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit Verfügung vom 18. Dezember 2020 wurde das Kriterium der Zweckmässigkeit als befristet erfüllt erachtet.

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
Inf. Konz 100mg/4ml, Durchstf 2 Stkl	3'933.27	4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.04.2028

„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“

- mit Auflagen

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