



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation 1L HER2 positives Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs in Kombination mit Trastuzumab, Fluoropyrimidin und platinbasier- ter Chemotherapie per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den zugelassenen Indikationen per 25. April 2024 die folgende Indikation zugelassen:

„KEYTRUDA in Kombination mit Trastuzumab, Fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

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

Standard of Care

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die altersstandardisierte Inzidenz auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Gruppe von Patientinnen und Patienten hat ein hereditäres Risiko.

Zu den erworbenen Risikofaktoren gehört eine Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut. Die Prognose der Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumorthherapie. Trotz einiger Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist die krebsspezifische Mortalität mit 70% sehr hoch.¹

Chemotherapie plus Trastuzumab ist die derzeitige Standard of Care für die Erstlinienbehandlung von lokal fortgeschrittenen und metastasierten HER-2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des Enddarms.²

¹ [Magenkarzinom — Onkopedia](#)

² [Metastatic disease | ESMO](#)

Studie 1 – Janjigian YY et. al. – KEYNOTE-811 – Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial.
Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37871604.

14000 Final overall survival for the phase III, KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ advanced, unresectable or metastatic G/GEJ adenocarcinoma Janjigian, Y.Y. et al. Annals of Oncology, Volume 35, S877 - S878

Design

multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, Subgruppenanalyse

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus, 698 Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor keine systemische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die innerhalb von 2 Jahren vor der Behandlung eine systemische Therapie erforderte, oder einer medizinischen Situation, die eine Immunsuppression erforderte; **mit einer Vorbehandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren**, mit aktiven ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöser Meningitis; mit aktiver oder schwerer Herz-erkrankung.

Intervention

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) zu entweder Pembrolizumab 200 mg oder Placebo in Kombination mit der Standardtherapie.

Die Standardtherapie bestand aus Trastuzumab 8 mg/kg bei der ersten Infusion und 6 mg/kg in den folgenden Zyklen, gefolgt von einer Kombinationschemotherapie nach Wahl des Studienarztes mit Cisplatin 80 mg/m² an Tag 1 für bis zu 6 Zyklen und 5-FU 800 mg/m²/Tag für 5 Tage (FP) oder Oxaliplatin 130 mg/m² an Tag 1 bis zu 6-8 Zyklen und Capecitabin 1000 mg/m² zweimal täglich für 14 Tage (CAPOX). Pembrolizumab wurde vor Trastuzumab und Chemotherapie am Tag 1 jedes Zyklus verabreicht. Alle Studienmedikamente mit Ausnahme von oralem Capecitabin wurden als intravenöse Infusion in einem 3-wöchigen Zyklus verabreicht

Die Behandlung mit Pembrolizumab, Trastuzumab und Chemotherapie oder Placebo, Trastuzumab und Chemotherapie wurde fortgeführt bis zur RECIST v1.1-definierten Krankheitsprogression verifiziert durch BICR, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu 24 Monate. Die Teilnehmer hatten nach Ermessen des Prüfarztes die Möglichkeit, bis zu einem weiteren Jahr Trastuzumab und Capecitabin oder 5-FU über 24 Monate hinaus zu erhalten. Die Behandlung war über die RECIST definierte Krankheitsprogression hinaus gestattet, falls der Patient klinisch stabil war und gemäss Beurteilung des Studienarztes einen klinischen Nutzen daraus zog. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte alle 6 Wochen.

Primärer Endpunkt

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren **PFS**, beurteilt durch BICR gemäss RECIST 1.1, und **OS**.

PFS: Für die vordefinierte Subgruppe der Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimierten:

- Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignissen für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie 199/298 (67%) versus 215/296 (73%).
- Das mediane PFS für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie betrug 10,8 Monate (95% KI: 8,5; 12,5) im Vergleich zu 7,2 Monaten (95 % KI: 6,8; 8,4) für Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, mit einer HR von 0,7 (95% KI: 0,58; 0,85;).

Table 11-6
Analysis of Progression-Free Survival (Primary Analysis)
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
(CPS $\geq$ 1 Participants)
(Global Cohort)
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC (N=298)	SOC (N=296)
Number of Events (%)	199 (66.8)	215 (72.6)
DEATH	29 (9.7)	30 (10.1)
DOCUMENTED PROGRESSION	170 (57.0)	185 (62.5)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	10.8 (8.5, 12.5)	7.2 (6.8, 8.4)
[Q1, Q3]	[5.6, 27.6]	[4.3, 15.2]
Person-months	3530.2	2644.1
Event Rate / 100 Person-months	5.6	8.1
vs SOC		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.70 (0.58, 0.85)	
p-value ^c	0.0001	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	72.3 (66.7, 77.1)	59.9 (53.7, 65.5)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	45.7 (39.7, 51.5)	32.9 (27.2, 38.8)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	29.8 (24.2, 35.6)	20.7 (15.7, 26.2)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	27.0 (21.5, 32.8)	13.3 (9.0, 18.5)
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. ^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate. ^c One-sided p-value based on log-rank test. BICR = Blinded Independent Central Review. Database Cutoff Date: 25MAY2022		

Source: [P811V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Keytruda; INN-pembrolizumab (europa.eu)

OS: Für die vordefinierte Subgruppe der Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 1 exprimierten:

- die Anzahl der Patienten mit OS-Ereignissen für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie 167/298 (56%) versus 183/296 (62%).
- Das mediane OS für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie betrug 20,5 Monate (95% KI: 18,2; 24,3) im Vergleich zu 15,5 Monaten (95% KI: 13,5; 18,6) für Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, mit einer HR von 0,79 (95% KI: 0,64; 0,98;)

Table 11-7: Analysis of overall survival (CPS ≥1 participants) (global cohort) (ITT population)

	Pembrolizumab + SOC (N=298)	SOC (N=296)
Number of Events (%)	167 (56.0)	183 (61.8)
DEATH	167 (56.0)	183 (61.8)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	20.5 (18.2, 24.3)	15.6 (13.5, 18.6)
[Q1, Q3]	[10.3,]	[8.4,]
Person-months	5383.7	4684.2
Event Rate / 100 Person-months	3.1	3.9
vs SOC		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.79 (0.64, 0.98)	
p-value ^c	0.0143	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	88.9 (84.8, 92.0)	82.4 (77.6, 86.3)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	69.2 (63.6, 74.1)	60.6 (54.7, 65.9)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	56.9 (50.9, 62.5)	45.6 (39.7, 51.4)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	45.8 (39.5, 51.8)	37.8 (31.8, 43.8)
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.		
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.		
^c One-sided p-value based on log-rank test.		
NR = Not reached.		
Database Cutoff Date: 25MAY2022		

Source: [P811V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkte gehörten ORR und DoR, beurteilt durch BICR gemäss RECIST 1.1.23.

Für die vordefinierte Subgruppe der Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥1 exprimierten, betrug die objektive Ansprechrate 73% (95% KI: 67,7; 78,1) bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, versus 58% (95% KI: 52,6; 64,1) bei Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden.

Die mediane Ansprechdauer betrug 11,3 Monate für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu 9,5 Monate für Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

OS-Analyse

Die Zulassungsinhaberin reichte die finale OS-Analyse der Keynote-811 präsentiert am EMSO-Congress 2024 ein³.

Insgesamt wurden 698 Patienten randomisiert (350 zu Pembrolizumab + SOC; 348 zu Placebo + SOC). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 50,2 Monate.

Bei Patienten mit PD-L1 CPS ≥1 betrug das mediane progressionsfreie Überleben 10,9 vs. 7,3 Monate (HR 0,72; 95 % KI, 0,60–0,87).

Bei der abschliessenden Analyse betrug bei Patienten mit PD-L1 CPS ≥1 das mediane OS 20,1 vs. 15,7 Monate (HR 0,79; 95 % KI, 0,66–0,95).

Pembrolizumab+SOC konnte weiterhin einen Überlebens- und PFS-Vorteil gegenüber Placebo+SOC zeigen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Swissmedic Fachinformation

Keytruda in Kombination mit Trastuzumab bei Magenkarzinom

³ 14000 Final overall survival for the phase III, KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ advanced, unresectable or metastatic G/GEJ adenocarcinoma Janjigian, Y.Y. et al. Annals of Oncology, Volume 35, S877 - S878

Wenn Keytruda zusammen mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom verabreicht wird, wurden unerwünschte Wirkungen mit ähnlicher Häufigkeit gemeldet, wie bei Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie (für Trastuzumab-spezifische Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen siehe Fachinformation von Trastuzumab).

Studie

Grade 3 or worse treatment-related adverse events occurred in 204 (58%) of 350 patients in the pembrolizumab group versus 176 (51%) of 346 patients in the placebo group. Treatment-related adverse events that led to death occurred in four (1%) patients in the pembrolizumab group and three (1%) in the placebo group. The most common treatment-related adverse events of any grade were diarrhoea (165 [47%] in the pembrolizumab group vs 145 [42%] in the placebo group), nausea (154 [44%] vs 152 [44%]), and anaemia (109 [31%] vs 113 [33%]).

EMA

The AE rates in the pembrolizumab + SOC group were generally consistent with the control arm, although few more G3-5 AEs (all-causality and drug-related) were observed. The pattern of Grade 3-5 AEs (all causality and drug related) was similar in the two treatment arms. The most common all-causality Grade 3 to 5 AEs (>5% incidence) in the pembrolizumab plus SOC group were anaemia, diarrhoea, neutrophil count decreased, neutropenia, platelet count decreased, and hypokalaemia. The addition of pembrolizumab does not appear to increase cardiac toxicity associated with the established safety profile of trastuzumab and the SOC regimens. No new safety concerns were identified.

Medizinische Leitlinien

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Gastric Cancer, Version 2.2025

Für HER2-positiven Patienten wird eine Chemotherapie mit von Fluorpyrimidinen (Capecitabin oder 5FU) und Oxaliplatin oder Cisplatin empfohlen. Zusätzlich kann jeweils noch Trastuzuamb mit oder ohne Pembrolizumab gegeben werden.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2025
Gastric Cancer

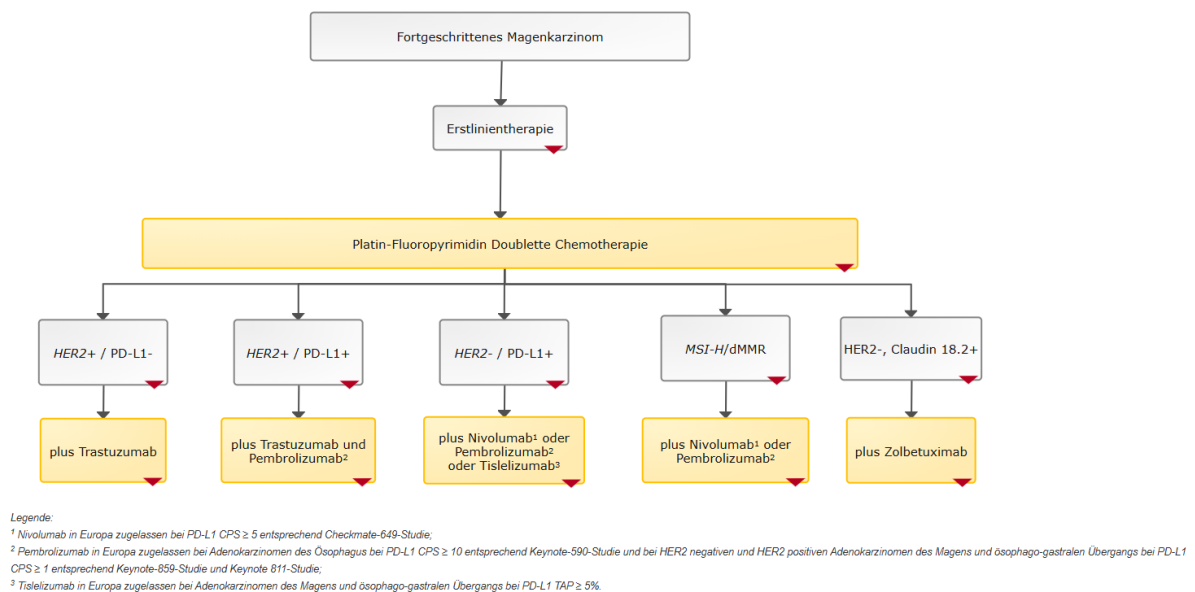
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)	
First-Line Therapy • Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.	
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive^c ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and trastuzumab ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, trastuzumab, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1) ^{e,f,15-16} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, and trastuzumab (category 1) ¹⁷ ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, trastuzumab, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1) ^{e,f,15-16} • HER2 overexpression negative^c ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5) ^{e,f,18} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5) ^{e,f,19} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and tislelizumab-jsgf for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5) ^{e,f,20} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and zolbetuximab-clzb for CLDN18.2 positive ^c (category 1) ^{21,22} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine) and oxaliplatin ²³⁻²⁵ ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5) ^{e,f,19} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, and tislelizumab-jsgf for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5) ^{e,f,20} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine) and cisplatin ^{23,26-28} • MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status)^c ▶ Pembrolizumab ^{e,f,29-31} ▶ Dostarlimab-gxly ^{e,f,32} ▶ Nivolumab and ipilimumab ^{e,f,18} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab ^{e,f,18} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab ^{e,f,30,31}	
Other Recommended Regimens • Fluorouracil ^{a,9} and irinotecan ^{h,33} • Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin ^{h,34-38} • Docetaxel with or without cisplatin ^{h,39-42} • Fluoropyrimidine ^{h,27,43,44} (fluorouracil ^a or capecitabine) • Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil ^{a,45,46}	
Useful in Certain Circumstances • Entrectinib, larotrectinib, or repotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B) ⁴⁷⁻⁴⁹	

Footnotes on GAST-F (4A of 20)

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

Continued
References
GAST-F
4 OF 20



6.1.4.1.1 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie

6.1.4.1.1.1 Chemotherapie

Standard für die Erstlinienchemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome ist eine Platin–Fluoropyrimidin-Doublette. Oxaliplatin (CAPOX) und Cisplatin (FP) sind vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin.

Fluoropyrimidine können als Infusion (5-FU) oder oral (Capecitabine oder S-1) verabreicht werden.

Orale Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU.

Capecitabin ist in Kombination mit einem Platinderivat zugelassen und wurde sowohl mit Cis- als auch mit Oxaliplatin bei Europäern geprüft (CAPOX). S-1 ist in Japan als Standard etabliert und in Europa für palliative Erstlinientherapie in Kombination mit Cisplatin zugelassen.

ESMO-Guidelines – Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 29 July 2022

First-line ChT, targeted therapy and immunotherapy

ChT.

Standard first-line ChT for gastric cancer is a platinum fluoropyrimidine doublet. Oxaliplatin and cisplatin are the most commonly used platinum drugs, whereas fluoro-pyrimidines may be administered as an infusion (5-FU) or as oral treatment [capecitabine or tegafuregimeracileoteracil (S-1)]. Cisplatin and oxaliplatin were shown to be equally effective in RCTs. S-1 is commonly used in Asian patients.

HER2-positive tumours.

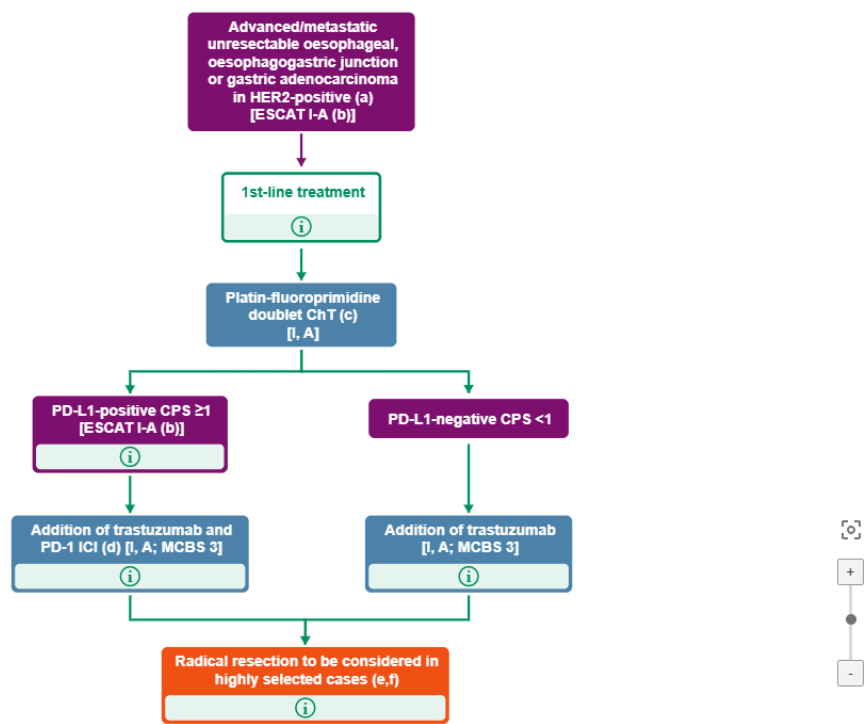
Adding trastuzumab to ChT is recommended for patients with HER2-overexpressing (HER2 IHC 3p or IHC 2p/FISH positive) gastric cancer, based on the phase III ToGA study [..]

ESMO Gastric Cancer Living Guideline von September 2024⁵

Metastatic disease – First Line nennt die Kombination von Pembrolizumab und Trastuzumab als First-Line Behandlung bei HER2 positiven Patienten zusätzlich zu einer Platin-Fluopyrimidin-basierten Chemotherapie.

⁴ Magenkarzinom — Onkopedia, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>

⁵ <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/first-line-for-her2-positive>



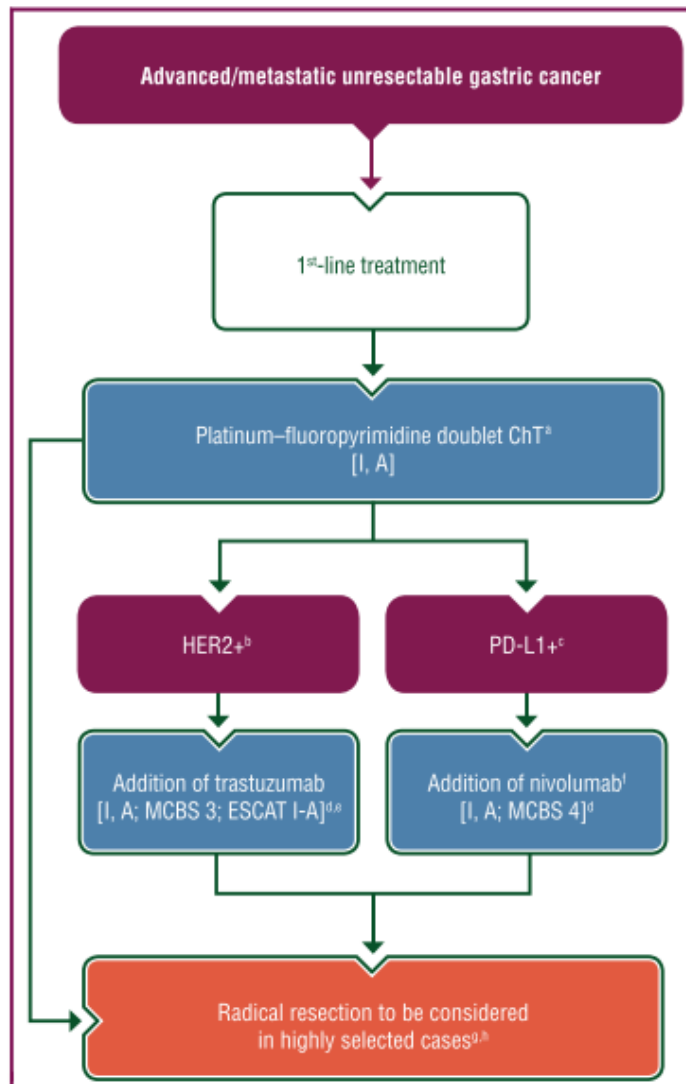


Figure 2. Treatment algorithm for first-line treatment of advanced/metastatic unresectable gastric cancer.

Purple: general categories or stratification; red: surgery; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.

S-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; CPS, combined positive score; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PD-L1, programmed death-ligand 1; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil.

*Recommended platinum compounds are oxaliplatin or cisplatin. Oxaliplatin is preferred, especially for older patients. Recommended fluoropyrimidines are intravenous S-FU, oral capecitabine or oral S-1. Irinotecan-S-FU can be considered an alternative option for patients who do not tolerate platinum compounds.

S3-Leitlinie – Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs Langversion 2.0 – August 2019 AWMF-Registernummer: 032/009OL
Empfehlungsgrad A: Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der KEYNOTE-811 wurde die Zugabe von Pembrolizumab mit der Zugabe von Placebo zu einer Standard-Chemotherapie (Fluoropyrimidin und platinbasierte Therapie) plus Trastuzumab verglichen. Direktvergleichende Studien mit aktiven Wirkstoffen liegen dem BAG nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der CPS ≥ 1 -Untergruppe zeigte Pembrolizumab eine Überlegenheit gegenüber Placebo beim PFS (HR=0,70; 95% CI 0,58, 0,85) und OS (HR=0,79; 95% CI 0,64,0,98; p=0,0143), mit einem medianen Gewinn an PFS und OS von 3 Monaten (10,8 gegenüber 7,2) bzw. 5 Monaten (20,5 gegenüber 15,6).

Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (FP/CAPOX) und Trastuzumab spiegelt die etablierten Sicherheitsprofile des verabreichten Chemotherapieschemas und der Pembrolizumab-Monotherapie wider. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Patienten mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor Vorthherapie waren von der Studie ausgeschlossen und es liegen keine Daten zu Patienten, die eine solche Therapie im adjuvanten Setting erhalten haben und erneut damit im metastatischen Setting behandelt wurden, vor.

Zu beachten sind auch die Trastuzumab spezifischen Warnhinweise zu Infusionsreaktionen, Kardialer Toxizität und pulmonalen Reaktionen, sowie die Trastuzumab-spezifischen unerwünschten Wirkungen.

Die Zulassungsinhaberin reichte die finale OS-Analyse der Keynote-811 präsentiert am EMSO-Congress 2024 ein. Pembrolizumab+SOC konnte weiterhin einen Überlebens- und PFS-Vorteil gegenüber Placebo+SOC zeigen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

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

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird eine Packung mit zwei Durchstechflaschen à 100 mg angeboten. Mit dieser 2er Packung ist die Erwachsenenendosis von 200 mg intravenös alle drei Wochen abgedeckt.

Für die vorliegende Indikation ist die Behandlung mit KEYTRUDA bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen oder bis zu 24 Monate fortzusetzen.

Es werden keine Dosisreduktionen für KEYTRUDA empfohlen. Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen ist in Abhängigkeit des Schweregrades gemäss Fachinformation vorzugehen und ein Aussetzen bis dauerhaftes Absetzen vorzunehmen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA⁶

the overall B/R of Keytruda in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine and platinumcontaining chemotherapy, for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 is positive.

FDA⁷

the Food and Drug Administration revised the existing indication of pembrolizumab (Keytruda, Merck) with trastuzumab, fluoropyrimidine, and platinum-containing chemotherapy for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma which remains approved under accelerated approval regulations, restricts its use to patients whose tumors express PD-L1 (CPS ≥ 1) as determined by an FDA-approved test.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG⁸

⁶ Keytruda: INN-pembrolizumab (europa.eu)

⁷ FDA amends pembrolizumab's gastric cancer indication | FDA

⁸ A24-01 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (g-ba.de)

Tabelle 16: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie ^b	▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin oder ▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Medizinischer Bedarf

Chemotherapie plus Trastuzumab ist die derzeitige Standard of Care für die Erstlinienbehandlung von lokal fortgeschrittenen und metastasierten HER-2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des Enddarms (ESMO-Leitlinien 2022).

Die Prognose ist jedoch nach wie vor schlecht, die Überlebenszeit liegt in der Regel unter einem Jahr, so dass die Entwicklung neuer Therapien einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf darstellt.⁹

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 Stkl	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.04.2028

„1L HER2+ Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) (in Kombination mit Trastuzumab, Fluoropyrimidin und platinbasierter Chemotherapie) KN811
Keytruda in Kombination mit Trastuzumab, Fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie wird vergütet zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥1 exprimieren.

Wenn unter vorangegangener Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper oder einem anderen Antikörper oder Arzneimittel, der/das spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielt eine Tumorprogression beobachtet wurde, ist eine weitere Vergütung von Pembrolizumab ausgeschlossen. Für Patienten, deren Behandlung vor dem 01.07.2025 begonnen wurde, gilt die zusätzliche Einschränkung in Bezug auf die Tumorprogression nicht.

Die MSD Merck Sharp & Dohme AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung KEYTRUDA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die MSD Merck Sharp & Dohme 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: 20416.20“

- mit Auflagen.

⁹ [Keytruda: INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](https://www.inn-pembrolizumab.europa.eu/)

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