



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation Urothelkarzinom Monotherapie (KN-045) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 17. Oktober 2017, die folgende Indikation zugelassen:

„Urothelkarzinom

KEYTRUDA als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Standard of Care

(Quelle: Krebsliga. Zahlen und Fakten zu Krebserkrankungen in der Schweiz. Die häufigsten Krebsarten in der Schweiz, Blasenkrebs. Abgerufen am 18. September 2024.)

Das Harnblasenkarzinom stellt eine der häufigeren malignen Tumoren dar. Es tritt bei Männern mit einer dreifach höheren Häufigkeit im Vergleich zu Frauen auf, wobei das mediane Erkrankungsalter bei über 70 Jahren liegt. Urothelkarzinome machen über 90% aller Blasenkarzinome aus. Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom.

Mit einer Inzidenz von 1'330 Neuerkrankungen jährlich ist das Harnblasenkarzinom für etwa 3% aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz verantwortlich. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 59%. In der Schweiz werden jährlich 590 Todesfällen verzeichnet, die auf ein Urothelkarzinom zurückzuführen sind.

Bei einer metastasierten Erkrankung ist der Therapieanspruch in der Regel palliativ, wobei eine systemische medikamentöse Tumorthherapie empfohlen wird. Neben der etablierten zytostatischen Therapie mit platinbasierter Chemotherapie kommen zunehmend Immuntherapie zum Einsatz, entweder in Kombination mit der Chemotherapie oder sequentiell. Für Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie mit platinbasierter Chemotherapie ohne Immuntherapie behandelt wurden, empfehlen internationale Leitlinien die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.

Studienlage

Studie 1

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, et al; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.

Bajorin D, et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). 5 Jun 2017, ASCO, Abstract

Balar AV, Castellano DE, Grivas P, Vaughn DJ, Powles T, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):289-299.

(Text kursiv Quelle Fachinformation Swissmedic)

Design

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in Keynote-045, einer internationalen, multizentrischen, open-label, randomisierten (1:1), aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach platinbasierter Chemotherapie untersucht.

Intervention

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen (n=270) oder eine der folgenden Chemotherapie-Regime gemäss Wahl des Studienarztes, die intravenös alle 3 Wochen verabreicht wurden (n=272; Paclitaxel 175 mg/m² (n=84), Docetaxel 75 mg/m² (n=84), oder Vinflunin 320 mg/m² (n=87)). Die Patienten erhielten Pembrolizumab bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder Krankheitsprogression. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression durften bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression weiterbehandelt werden. Patienten ohne Krankheitsprogression konnten bis zu 24 Monate behandelt werden. Die Behandlung mit Pembrolizumab konnte bei nachfolgender Krankheitsprogression erneut begonnen werden und für bis zu einem zusätzlichen Jahr verabreicht werden.

Die Randomisierung wurde gemäss dem ECOG performance-status score (0 oder 1 vs. 2), der Präsenz von Lebermetastasen (ja vs. nein), der Hämoglobinkonzentration (<10 g/dL vs. ≥10 g/dL) und der Zeitspanne seit der letzten Dosis Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate) stratifiziert.

Die Studie wurde mit 542 Patienten durchgeführt; davon wurden nach Randomisierung 270 Patienten der Behandlung mit Pembrolizumab und 272 der Chemotherapie (Intention-to-Treat Population) zugewiesen (sowie 266 bzw. 255 tatsächlich behandelt). Im Chemotherapie-Arm erhielten 84 Patienten Docetaxel, 84 Paclitaxel und 87 Vinflunin.

Primärer Endpunkte

Das mediane Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) in der Gesamtpopulation betrug 10.3 Monate (95% Konfidenzintervall (KI) 8.0-11.8) im Pembrolizumab-Arm und 7.4 Monate (95% KI 6.1-8.3) im Chemotherapie-Arm. In der Publikation von Balar AV et al. (2023) betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) unter Pembrolizumab 10.1 Monate (95% KI 8.0-12.3) im Vergleich zu 7.2 Monate (95% KI 6.1-8.0) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62.9 Monaten (HR 0.71, 95% KI 0.59-0.86). Die 48-Monats-OS-Raten lagen bei 16.7% unter Pembrolizumab und 10.1% unter Chemotherapie, was einer Number Needed to Treat (NNT) von 15.2 entspricht.

Auch in der Co-primären Patientenpopulation, mit Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score von mindestens 10%, war die Gabe von Pembrolizumab mit einem signifikant längeren OS assoziiert verglichen zu Chemotherapie (HR 0.57, 95% KI 0.37-0.88; p=0.005). Das mediane OS betrug 8.0 Monate (95% KI 5.0-12.3) im Pembrolizumab-Arm, verglichen mit 5.2 Monaten (95% KI 4.0-7.4) im Chemotherapie-Arm.

Weitere Endpunkte

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) belief sich ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HR für Tod oder Krankheitsprogression 0.98 95% KI 0.81-1.19, p=0.42) auf 2.1 Monate (95% KI 2.0-2.2) im Pembrolizumab-Arm und 3.3 Monate (95% KI 2.3-3.5) im Chemotherapie-

Arm. Bei Patienten, die einen Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score $\geq 10\%$ hatten, wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied beim progressionsfreien Überleben zwischen dem Pembrolizumab- und dem Chemotherapie-Arm gefunden (HR 0.89, 95% KI 0.61-1.28, $p=0.24$).

Die geschätzten 12-Monats-PFS-Raten betrug 16.8% (95% KI 12.3-22.0) im Pembrolizumab-Arm und 6.2% (95% KI 3.3-10.2) im Chemotherapie-Arm und mit medianer Nachbeobachtungszeit von 62.9 Monaten (Balar AV, et al., 2023) betrugen die 48-Monats-PFS-Raten 9.5% unter Pembrolizumab und 2.7% unter Chemotherapie.

Mit medianer Nachbeobachtungszeit von 62.9 Monate betrug die bestätigte ORR für Pembrolizumab 21.9% (95% KI 17.1%-27.3%). 27 Patientinnen und Patienten (10.0%) erreichten als beste Therapieantwort unter Pembrolizumab eine CR und 32 (11.9%) eine PR. Im Vergleich dazu lag die ORR unter Chemotherapie bei 11.0% (95% KI 7.6%-15.4%) mit 8 Patientinnen und Patienten (2.9%) die eine CR und 22 Patientinnen und Patienten (8.1%) die eine PR erreichten.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2.1 Monate in beiden Gruppen. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug 29.7 Monate (Bereich 1.6-60.5 Monate) für Pembrolizumab und 4.4 Monate (Bereich 1.4-63.1 Monate) für Chemotherapie (Balar AV, et al., 2023).

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten in 60.9% der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und in 90.2% der Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm auf.

Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen des Grades 3 bis 5 nach CTCAE traten seltener im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm auf (15.0% vs. 49.4%), ebenso wie der behandlungsbedingte Therapieabbruch (5.6% vs. 11.0%).

Eine Person unter Pembrolizumab verstarb aufgrund einer behandlungsbedingten Pneumonitis. Drei weitere Todesfälle in der Pembrolizumab-Gruppe wurden durch den Investigator der Studientherapie zugeschrieben (ein Todesfall aufgrund einer Harnwegsobstruktion, ein Todesfall aufgrund einer Progression einer malignen Neoplasie und ein Todesfall unspezifizierter Ursache). In der Chemotherapie-Gruppe traten behandlungsbedingten Todesfälle aufgrund Sepsis (zwei Todesfälle), septischer Schock (ein Todesfall) und aufgrund unspezifizierter Ursache (ein Todesfall) auf.

Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen unter Pembrolizumab waren Juckreiz (19.5%), Müdigkeit (13.9%) und Übelkeit (10.9%), während im Chemotherapie-Arm Haarausfall (37.6%), Müdigkeit (27.8%) und Anämie (24.7%) am häufigsten auftraten. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen des Grades 3, 4 oder 5 nach CTCAE traten in weniger als 5% der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm auf, wohingegen mehr als 5% der Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm Neutropenie (13.3%), eine reduzierte Anzahl der Neutrophilen (12.2%), Anämie (7.8%), fiebrige Neutropenie (7.1%) und eine verminderte Anzahl weisser Blutkörperchen (5.1%) aufwiesen. Die unerwünschten Wirkungen mit einem Schweregrad von 3, 4 oder 5 nach CTCAE, welche in zwei oder mehr mit Pembrolizumab behandelten Studienteilnehmenden beobachtet wurden, waren Pneumonitis (2.3%), Kolitis (1.1%) und Nephritis (0.8%). Die Pneumonitis war das einzige Grad 5 Ereignis mit 0.4%.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Keynote 006

Vergleiche vorangegangener Abschnitt. Bei längerer Nachbeobachtung traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Medizinische Leitlinien

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer, Version 1, 2025

Pembrolizumab Monotherapy

An open-label, randomized, phase III trial compared pembrolizumab to chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in 542 patients with advanced urothelial carcinoma that recurred or progressed after platinum-based chemotherapy. Data from this trial showed a longer median OS for patients treated with pembrolizumab compared to chemotherapy (10.3 vs. 7.4 months; $P = .002$). In addition, fewer grade 3, 4, or 5 treatment-related AEs occurred in the pembrolizumab-treated patients compared to those treated with chemotherapy (15.0% vs. 49.4%). Long-term results (>2 year follow

up) from this same phase III trial were consistent with earlier reports, with longer 1- and 2- year OS and PFS results for pembrolizumab compared to chemotherapy. The median DOR was not reached for pembrolizumab compared to 4.4 months for chemotherapy. Pembrolizumab also showed lower rates of any grade (62% vs. 90.6%) and grade ≥ 3 AEs (16.5% vs. 50.2%) compared to chemotherapy.

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)
Previous chemotherapy (no previous immunotherapy or enfortumab vedotin)

- Preferred regimen: Pembrolizumab (category 1 post-platinum), Enfortumab vedotin and pembrolizumab, Enfortumab vedotin, Nivolumab (category 2B), Avelumab (category 2B), Biomarker-directed therapy
- Other recommended regimens: Paclitaxel or docetaxel, Gemcitabine

Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, et al; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):244-258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012. Epub 2021 Nov 30.

Treatment of relapsed advanced/metastatic UC Pembrolizumab has a significant survival advantage compared with ChT in patients with tumours which have relapsed after platinum-based therapy and did not receive previous immunotherapy [mOS: 10.3 for pembrolizumab and 7.4 months for ChT (HR 0.73, 95% CI 0.59-0.91)] [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. Responses were more frequent and durable for pembrolizumab compared with ChT (21% versus 11%, respectively). An update with a minimum follow-up of 5 years showed 3-year response duration of 44% for pembrolizumab compared with 28.3% for ChT [I, A].

Treatment-naïve advanced or metastatic urothelial cancer (stage IV)

- Cisplatin-eligible: Cisplatin-based ChT
 - Disease progression: Pembrolizumab [I,A, MCBS 4], Other ICI e.g. atezolizumab [II, B-III, C], erdafitinib [III, B], ChT [II, C]
- Cisplatin-ineligible and PD-L1 unknown or -negative: Gemcitabine-carboplatin
 - Disease progression: Pembrolizumab [I,A, MCBS 4], Other ICI e.g. atezolizumab [II, B-III, C], erdafitinib [III, B], ChT [II, C]
- Cisplatin-ineligible and PD-L1 positive: Atezolizumab or pembrolizumab [III, B]

de Wit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm MO, Hoffmann W, et al. Onkopedia Leitlinien. Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) Stand: November 2024

Abbildung 9: Medikamentöse Zweit- und Drittlinientherapie des metastasierten oder lokal nicht kurativ behandelbaren Urothelkarzinoms der Harnblase

Nach Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab -> Chemotherapie oder Erdafitinib

- Chemotherapie
- Erdafitinib

Nach Cisplatin/Gemcitabin plus Nivolumab, oder

Nach Cisplatin/Gemcitabin oder MVAC ohne Avelumab-Erhaltungstherapie, oder

Nach Cis-/Carboplatin/Gemcitabin und Avelumab-Erhaltungstherapie, oder

Nach Atezolizumab oder Pembrolizumab, oder

Nach Carboplatin/Gemcitabin ohne Avelumab-Erhaltungstherapie

- Enfortumab Vedotin oder Erdafitinib

Nach Carboplatin/Gemcitabin ohne Avelumab-Erhaltungstherapie

- Atezolizumab oder Nivolumab oder Pembrolizumab oder bzw. bei Progression Erdafitinib

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der Studie KEYNOTE-045 wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pembrolizumab im direkten Vergleich mit drei Chemotherapien in einer Phase III-Studie getestet. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Pembrolizumab zu einem längeren medianen OS führt als die Therapie mit den Chemotherapien.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Befristung für KEYTRUDA in der Indikation Urothelkarzinom Monotherapie (KN-045) war basierend darauf, dass erst OS-Daten über einen relativ kurzen Zeitraum vorlagen. Zwischenzeitlich liegt das 5-Jahres-Follow-up vor. Das mOS lag unter Pembrolizumab bei 10.1 Monaten verglichen mit 7.2 Monaten unter Chemotherapie (HR 0.71). Im Zeitraum zwischen der letzten befristeten Aufnahme in die Spezialitätenliste und der gegenwärtigen Beurteilung wird zunehmend die Kombination aus Immuntherapie und Chemotherapie als Standard für die Erstlinientherapie genannt. Dadurch wird der Einsatz von Pembrolizumab ab der zweiten Therapielinie nur noch für Patientinnen und Patienten empfohlen, die in der ersten Linie keine Immuntherapie erhalten haben. Das BAG schätzt, dass diese Patientengruppe in Zukunft weiter abnehmen wird. Abhängig von der Entwicklung der Leitlinien behält sich das BAG vor, die Limitierung der vorliegenden Indikation bei der nächsten Aufnahme erneut zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechend den Guidelines weiter einzuschränken.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Die Zulassungsinhaberin hat mit Gesuch um Neuaufnahme der befristeten Änderung der Limitierung von (20416) KEYTRUDA in der Nebenindikation Urothelkarzinom Monotherapie (KN-045) in der Spezialitätenliste keine Beurteilung durch Zulassungsbehörden eingereicht.

Beurteilung durch ausländische Institute

Die Zulassungsinhaberin hat mit Gesuch um Neuaufnahme der befristeten Änderung der Limitierung von (20416) KEYTRUDA in der Nebenindikation Urothelkarzinom Monotherapie (KN-045) in der Spezialitätenliste keine Beurteilung durch ausländische Institute eingereicht.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat mit Gesuch um Neuaufnahme der befristeten Änderung der Limitierung von (20416) KEYTRUDA in der Nebenindikation Urothelkarzinom Monotherapie (KN-045) in der Spezialitätenliste kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Mit einer Inzidenz von 1'330 Fällen pro Jahr macht das Harnblasenkarzinom 3% aller Krebs-Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz aus. Die Todesfälle belaufen sich in der Schweiz jährlich auf 590. Und die 5-Jahres-Überlebensrate gemäss American Cancer Society für das fortgeschrittene Urothelkarzinom liegt bei 39%, beim metastasierten Urothelkarzinom bei 8%. In der KN-045 betrug die 48-Monate-OS-Rate unter Pembrolizumab 16.7% und unter Chemotherapie 10.1%.

Es besteht weiterhin Bedarf für kurative Therapien oder Therapien, die das Gesamtüberleben verbessern. Pembrolizumab stellt aktuell die einzig vergütete Therapiealternative neben Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms dar.

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	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.04.2028

„Urothelkarzinom (Monotherapie) KN045

Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die innerhalb der letzten 24 Monate mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelt wurden. Patienten, deren platinbasierte Therapie länger als 24 Monate zurückliegt, sollen vor Beginn einer Behandlung mit KEYTRUDA erneut in erster Linie platinbasiert behandelt werden, erst bei erneuter Progression auf diese Therapie innerhalb von 24 Monaten soll in der 2. Linie mit der Therapie von KEYTRUDA begonnen werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.07“,

- mit Auflagen

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