



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation 1L sq NSCLC Kombinationstherapie (KN- 407) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 24. Mai 2019 die folgende Indikation zugelassen:

„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

KEYTRUDA in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen.“

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 – Paz-Ares, Luis et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-407). The New England journal of medicine 2018. ¹

Beurteilung Verfügung 18. Dezember 2020

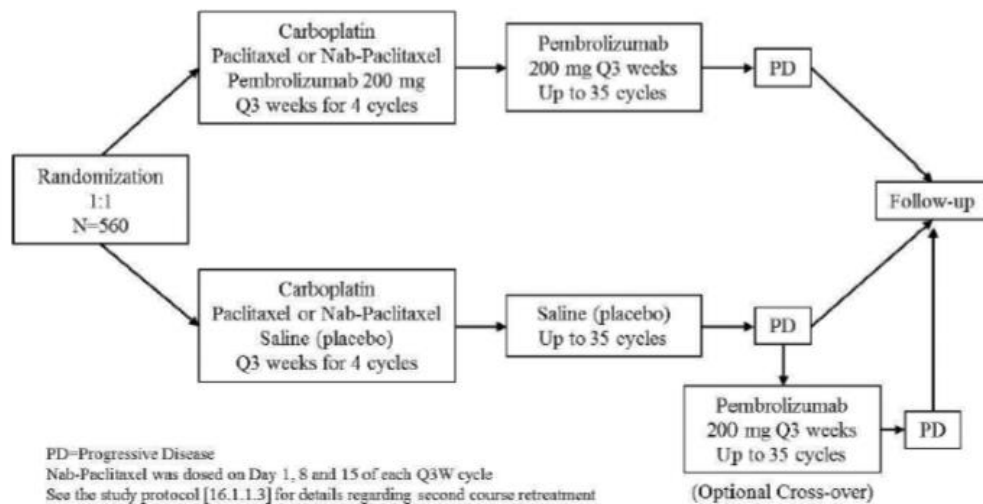
¹ Paz-Ares, Luis et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2018.

Design

KEYNOTE-407 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Erstlinienbehandlung – mit einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel und mit oder ohne Pembrolizumab – bei Patienten mit metastasiertem, plattenepithelialen NSCLC.

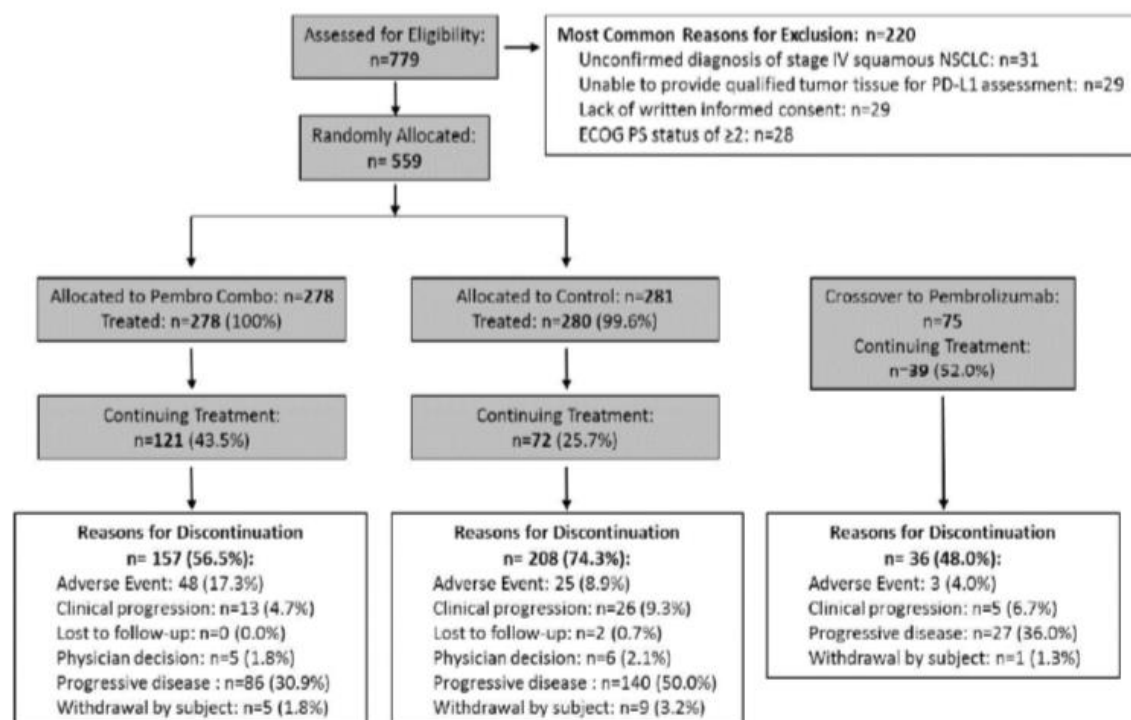
Im Rahmen dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit einer (Chemo-)Therapie bestehend aus Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel plus Pembrolizumab versus einer Chemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel alleine – u.a. anhand von PFS und OS – verglichen werden.

Study Design



Participant flow

Participant Flow in KEYNOTE-407



Einschlusskriterien (nicht abschliessend)

- Diagnose: Plattenepitheliales (oder gemischte Histologie: plattenepithelial und nichtplattenepithelial) NSCLC Stadium IV (**M1a** oder **M1b** nach AJCC 7. Ausgabe) und mindestens 1 messbare Läsion (measurable disease) nach RECIST 1.1

- Keine vorangehende systemische Behandlung für das metastasierte NSCLC (adjuvante oder neo-adjuvante Behandlung war erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Entfaltung der Metastasierung abgeschlossen war)
- Mindestens noch 3 Monate Lebenserwartung
- ECOG Performance Status 0-1

Ausschlusskriterien

- Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation:
 - Vorangehende systemische zytotoxische Chemotherapie gegen die metastasierte Erkrankung
 - Erhalt anderer zielgerichteter oder biologischer antineoplastischer Therapien (z.B. Erlotinib, Crizotinib, Cetuximab) gegen die metastasierte Erkrankung
 - Grösserer chirurgischer Eingriff (<3 Wochen vor der ersten Dosis)
- Radiotherapie der Lunge (>30Gy) innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Dosis der Studienmedikation (within 6 months of the first dose of trial treatment)
- Abgeschlossene palliative Radiotherapie innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Dosis der Studienmedikation (within 7 days of the first dose of trial treatment)
- Notwendigkeit einer anderen Form von antineoplastischer Therapie während der Studie
- Vorangehende, bekannte bösartige Erkrankung (ausser nach kurativer Therapie und ohne Rückfall / Wiederauftreten während 5 Jahren seit Beginn dieser kurativen Therapie)
- Bekannte, aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis (während mind. 2 Wochen klinisch stabile Patienten mit vorgängig behandelten Hirnmetastasen sind ausgenommen, wenn keine Anzeichen für neue oder sich vergrössernde Hirnmetastasen vorliegen und wenn mindestens 3 Tage vor Gabe der Studienmedikation keine Steroide verabreicht werden mussten)
- Aktive Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre erforderte (z.B. disease modifying agents, Kortikosteroide, Immunsuppressiva)
- Chronische systemische Steroidbehandlung (mit Ausnahme der intermittierenden Gabe von Bronchodilatoren, inhalativer Steroide zur Asthmabehandlung)
- Vorangehende Behandlung mit anti-PD-L, PD-L1 oder PD-L2-Wirkstoffen oder Antikörpern oder small molecules targeting other immuno-regulatory receptors
- Aktive, behandlungsbedürftige Infektion
- HIV-History
- Bekannte aktive Hepatitis B oder C

Intervention

- ♦ Pembrolizumab 200mg (Tag 1) plus Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (Tag 1) plus
 - Paclitaxel 200mg/m² (Tag1)² ODER Nab-Paclitaxel 100mg/m² (Tag 1, 8, 15) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200mg/m² (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression³;
 - maximale Anzahl Zyklen Pembrolizumab: 35⁴
- ♦ NaCl (Tag 1) plus Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (Tag 1) plus
 - Paclitaxel 200mg/m² (Tag1) ODER Nab-Paclitaxel 100mg/m² (Tag 1, 8, 15) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von NaCl (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression⁵,
 - maximale Anzahl Verabreichung von Kochsalzlösung: 35

39.9% der Patienten erhielten Nab-Paclitaxel, 60.1% der Patienten erhielten Paclitaxel.

Crossover war erlaubt: 75 Patienten wechselten vom Kontrollarm in den Pembrolizumab-Arm, 14 Patienten erhielten eine Anti-PD-(L)1-Behandlung ausserhalb der Studie (insgesamt 42.8% (89/208) der Kontrollgruppe mit Behandlungsabbruch machten ein Crossover innerhalb oder ein Wechsel ausserhalb der Studie zu Checkpointinhibitoren). **Re-Treatment mit open-label Pembrolizumab** bei Progression war **erlaubt**, wenn Pembrolizumab zuvor gestoppt wurde (Stoppen aus anderen Gründen als Progression oder Unverträglichkeit) aufgrund eines CR oder nach Vollendung von 35 Zyklen.

² Patienten, welche Paclitaxel erhielten, wurden prämediziert mit einem Glukokortikoid, einem H1-Antihistaminika und einem H2-Antihistaminika.

³ Bei Patienten mit radiographischer Progression und gleichzeitig klinisch stabiler Situation konnte die Behandlung fortgeführt werden bis zur bildgebenden Bestätigung der Progression mindestens 28 Tage nach der ersten Bildgebung mit erstem Hinweis auf eine Progression.

⁴ Patienten, bei denen erwartet wurde, dass sie trotz radiologisch bestätigter Progression einen klinischen Benefit von einer weiterführenden Therapie mit Pembrolizumab davontragen würden, konnten open-label mit Pembrolizumab in Monotherapie weiterbehandelt werden.

⁵ Crossover zu Pembrolizumab-Monotherapie bei Progression erlaubt

15.8% der ITT-Population hatten ≥ 1 Nachfolgetherapie. Im Chemotherapiearm erhielten nur 110 Patienten (53% der 208 Patienten in dieser Gruppe, welche die Behandlung stoppten) eine Nachfolgetherapie (89 davon erhielten einen Checkpointinhibitor, weitere Patienten erhielten Gemcitabin). Im Pembrolizumab-Kombinationsarm erhielten die meisten Patienten eine Nachfolgetherapie mit Gemcitabin oder Docetaxel.

Dualer primärer Endpunkt:

- ♦ **PFS** (Zeit zwischen Randomisierung und erstem dokumentierten Auftreten einer Progression nach RECIST 1.1 – BICR⁶ evaluiert – ODER Tod)
- ♦ **OS** (Zeit zwischen Randomisierung und Tod)

Sekundäre Endpunkte:

ORR (CR⁷ oder PR, BICR-evaluiert)

DOR (Zeit zwischen dem ersten Ansprechen (CR oder PR) und Progression oder Tod)

Toxizität

Statistik

- Geplant sind 3 Interimsanalysen plus 1 finale Analyse
- Zweite Interimsanalyse geplant nach ~332 PFS-Ereignissen (Resultate untenstehend)
- dritte Interimsanalyse nach ~415 PFS Ereignissen (nach ca. 25 Monaten nach Randomisierung und finale Analyse nach 361 Todesfällen (nach ca. 31 Monaten nach Randomisierung)
- Globales alpha: einseitig 2.5%, graphische Methode nach Mauer und Bretz (with preallocated alpha of 0.005 for ORR, 0.015 for PFS, and 0.005 for OS)
- Testung auf Superiorität: Superiority-Schwellen (einseitig): 0.008 für PFS, 0.0029 für OS, 90% Power für PFS und 85% Power für OS mit einem Ziel-HR von 0.70
- Medianes follow-up: 7.8 Monate (Range: 0.1-19.1)

Stratifikationsfaktoren waren u.a. die Wahl der Chemotherapie (Paclitaxel, Nab-Paclitaxel und der PD-L1-Status: $\geq 1\%$ vs. $<1\%$).

Resultate (Datenschnitt 3. April 2018, zweite Interimsanalyse nach 349 PFS-Events)

Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 1.4 Monate. Mittlere (mean) Behandlungsdauer betrug 6.3 ± 4.1 Monate im Pembrolizumab-Kombinationsarm und 4.7 ± 3.5 Monate im Placebo-Kombinationsarm.

39.9% der Patienten erhielten Nab-Paclitaxel, 60.1% der Patienten erhielten Paclitaxel.

22.9% im Pembrolizumab-Arm und 21.2% im Placebo-Kombinationsarm erhielten 12 Nab-Paclitaxel-Dosen (66.1% resp. 64.6% erhielten 5-11 Dosen). Im Pembrolizumab-Kombinationsarm erhielten 12 Patienten Pembrolizumab Monotherapie im Median 3 Zyklen über die bestätigte Progression hinaus (Range 1-10). 75 Patienten im Placebo-Kombinationsarm wechselten zu einer Pembrolizumab-Monotherapie und 14 weitere Patienten erhielten eine nachfolgende PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie ausserhalb der Studie. Die Crossover-Rate innerhalb der Studie betrug 31.7% in der ITT-Population (der Kontrollgruppe) und 42.8% der 208 Patienten, welche die Therapie stoppten aus welchem Grund auch immer.

Medianes follow-up: 7.8 Monate (Range: 0.1-19.1), also einen relativ kurzen Zeitraum.

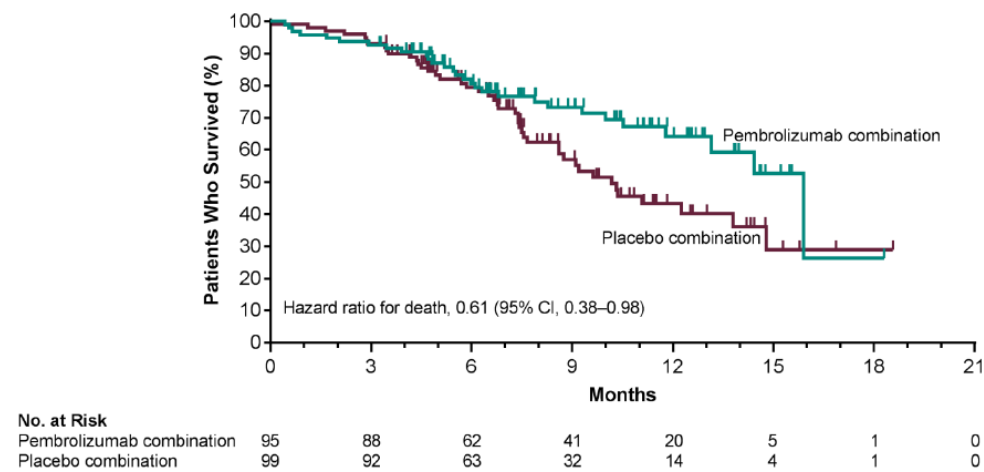
Deskriptive Statistik und Variabilität	Primäre Analyse (2. Interimsanalyse)		
	Behandlungsgruppe	Pembrolizumab Kombinationstherapie	Kontrollgruppe
	Anzahl Patienten	278	281
	OS events, n (%)	85 (30.6)	120 (42.7)
	median in months (95% CI)	15.9 (13.2, –NE)	11.3 (9.5, 14.8)

⁶ BICR : verblindetes, unabhängiges, zentrales Review

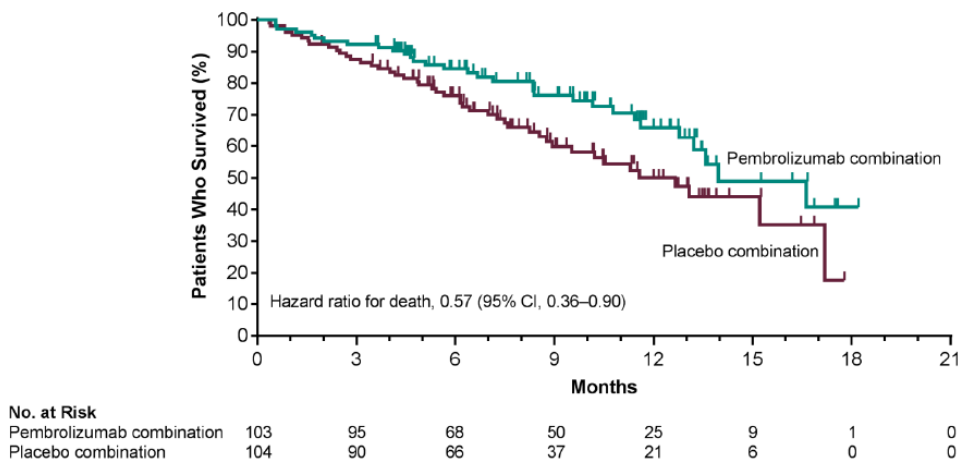
⁷ CR: complete response, PR: partial response

	Survival-Rate nach 1 Jahr	65.2%	48.3%
	TPS < 1%	64.2%	43.3%
	TPS 1-49%	65.9%	50.0%
	TPS ≥ 50%	63.4%	51.0%
	PFS events, n (%)	152 (54.7)	197 (70.1)
	median in months (95%CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
	ORR (%) (95%CI)	57.9% (51.9, 63.8)	38.4 (32.7, 44.4)
	DOR (median) Monate	7.7 (1.1+ - 14.7+)	4.8 (1.3+ - 15.8+)
	Treatment Duration (mean, SD), Monate	6.3 (4.1)	4.7 (3.5)
	Anzahl Zyklen mean median	9.3 8	7.3 6
Effekt-schätzung	Anzahl Patienten mit Nab-Paclitaxel	109 von 278 Patienten (39%)	113 von 280 Patienten (40%)
	Dual Primary endpoint OS 63.1% der Patienten hatten einen TPS ≥ 1%	Gruppenvergleich	Pembro-Kombi vs. Kontrolle
		HR (ITT) TPS <1% (N=194, 34.7%) TPS 1-49% (N=207, 37%) TPS ≥ 50% (N=146, 26.1%)	0.64 (95% CI: 0.49, 0.85) 0.61 (95% CI: 0.38, 0.98) 0.57 (95% CI: 0.36, 0.90) 0.64 (95% CI: 0.37, 1.10)
		95% CI (ITT)	0.49, 0.85
		P-value	0.0008
	Dual Primary endpoint PFS	Gruppenvergleich	Pembro-Kombi vs. Kontrolle
		HR	0.56
		95% CI	0.45, 0.70
		P-value	<0.0001
	Secondary endpoint ORR	Gruppenvergleich	Pembro-Kombi vs. Kontrolle
		difference in %	19.5
		95% CI	11.2, 27.5
		P-value	<0.0001
Post Study Treatment N (%)	Atezolizumab	1 (0.4)	2 (0.7)
	Cisplatin	10 (3.6)	5 (1.8)
	Docetaxel	18 (6.5)	7 (2.5)
	Gemcitabin	24 (8.6)	16 (5.7)
	Nivolumab	2 (0.7)	10 (3.6)
	Ramucirumab	3 (1.1)	1 (0.4)
	Vinorelbin	7 (2.5)	3 (1.1)

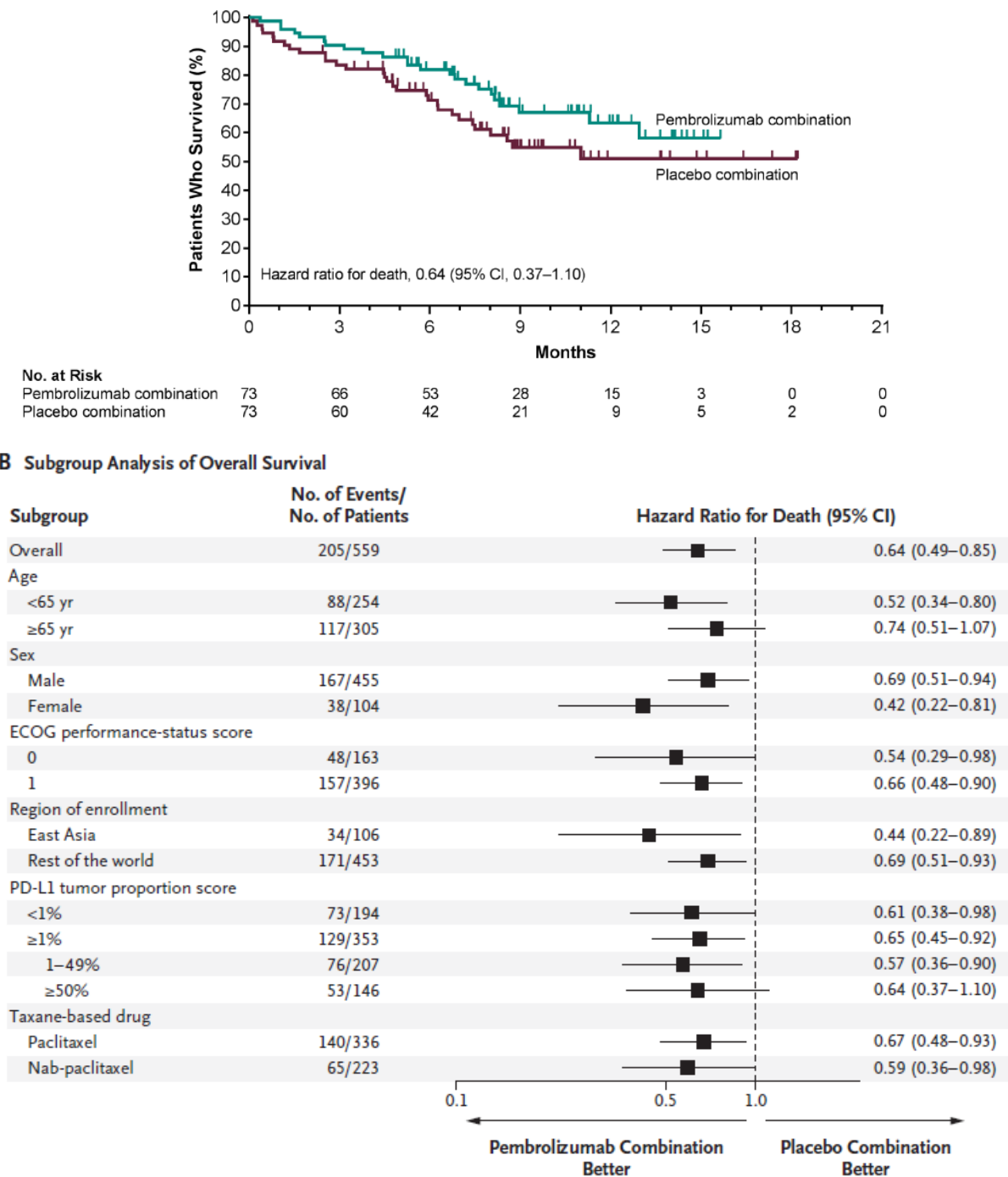
(A) Tumor proportion score <1%



(B) Tumor proportion score 1-49%



(C) Tumor proportion score $\geq 50\%$



Gemäss Assessment Report der EMA liegt der **Reifegrad der OS-Daten bei 57%**. «Overall, a consistent treatment benefit could be observed across all endpoints at the time of the interim analysis. However, **more mature OS data are needed**».

Ein Update der Daten bzw. die finale Analyse der Studie KN407, publiziert in *J Thorac Oncol*, 2020 Oct; 15(10): 1657.1669 (Paz-Ares L et al, a randomized, placebo-controlled trial of Pembrolizumab plus Chemotherapy in patients with metastatic Squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407) ergab nach einem medianen Follow-up von 14.3 Monaten eine Verbesserung im Gesamtüberleben im Median von 17.1 Monaten (95% CI 14.4 – 19.9) für Pembrolizumab plus Chemotherapie versus 11.6 Monate (95% CI 10.1-13.7) für Placebo plus Chemotherapie (HR 0.71 (95% CI 0.58-0.88)).

Studie 2 – Silvia Novello et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study.⁸

Neu

Design: doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie

Intervention:

- ◆ Pembrolizumab 200mg (Tag 1) plus Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (Tag 1) plus
 - Paclitaxel 200mg/m² (Tag1)⁹ ODER Nab-Paclitaxel 100mg/m² (Tag 1, 8, 15) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200mg/m² (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression¹⁰
 - maximale Anzahl Zyklen Pembrolizumab: 35¹¹
- ◆ NaCl (Tag 1) plus Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (Tag 1) plus
 - Paclitaxel 200mg/m² (Tag1) ODER Nab-Paclitaxel 100mg/m² (Tag 1, 8, 15) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von NaCl (Tag 1) alle 3 Wochen bis zur Progression¹²,
 - maximale Anzahl Verabreichung von Kochsalzlösung: 35

Endpunkte: Im 5-Jahres-Follow-up (im Median 56.9 Monate) lagen die 5-Jahres-OS-Raten bei 18,4% gegenüber 9,7% (NNT=11.5) und die 5-Jahres-PFS-Raten bei 10,8 % gegenüber 3,5 %. Das mediane OS in der Pembrolizumab-Gruppe betrug 17.2 Monate gegenüber 11.6 Monaten im Vergleichsarm. Das mediane PFS in der Pembrolizumab-Gruppe betrug 8 Monate gegenüber 5.1 Monaten im Vergleichsarm. Die ORR (95% CI) betrug 62.2% (56.2 to 68.0) bzw. 38.8% (33.1 to 44.8).

Die mittlere Expositionsdauer mit Studienmedikation (einschließlich Placebo) betrug 7,1 (0,03–26,3) Monate bei Patienten in der Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Gruppe und 4,6 (0,03–24,1) Monate bei Patienten in der Placebo-plus-Chemotherapie-Gruppe.¹³

Sicherheit / Verträglichkeit

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

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Version 7.2024 - Non-Small Cell Lung Cancer¹⁴

⁸ Silvia Novello et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study.

⁹ Patienten, welche Paclitaxel erhielten, wurden prämediziert mit einem Glukokortikoid, einem H1-Antihistaminika und einem H2-Antihistaminika.

¹⁰ Bei Patienten mit radiographischer Progression und gleichzeitig klinisch stabiler Situation konnte die Behandlung fortgeführt werden bis zur bildgebenden Bestätigung der Progression mindestens 28 Tage nach der ersten Bildgebung mit erstem Hinweis auf eine Progression.

¹¹ Patienten, bei denen erwartet wurde, dass sie trotz radiologisch bestätigter Progression einen klinischen Benefit von einer weiterführenden Therapie mit Pembrolizumab davontragen würden, konnten open-label mit Pembrolizumab in Monotherapie weiterbehandelt werden.

¹² Crossover zu Pembrolizumab-Monotherapie bei Progression erlaubt

¹³ Luis Paz-Ares et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. IASLC Newer study update do not disclose treatment duration

¹⁴ NCCN Guidelines Version 7.2024- Non-Small Cell Lung Cancer, abgerufen 09.08.24

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^a (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^a (category 1)⁶¹ - Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab^{a,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^a (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) ⁹	
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.
- ^e 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.
- ⁹ 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^a (category 1)⁶¹ - Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab^{a,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) 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.
- ^e 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.
- ⁹ 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^b

PD-L1 ≥50% CONTINUATION MAINTENANCE	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
• Pembrolizumab (category 1)^j • Pembrolizumab + pemetrexed (category 1)^j • Atezolizumab^g and bevacizumab^{c,i} (category 1)^k • Atezolizumab^{e,i} • Nivolumab + ipilimumab (category 1)^m • Cemiplimab-rwlc (category 1)^j • Cemiplimab-rwlc ± pemetrexed^p (category 1) • Durvalumab^q ± pemetrexed^f	• Pembrolizumab (category 1)^{j,s} • Atezolizumab^{g,i} • Nivolumab + ipilimumab (category 1)^m • Cemiplimab-rwlc (category 1)^{n,o} • Durvalumab^q
PD-L1 ≥1%–49% CONTINUATION MAINTENANCE	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
• Pembrolizumab (category 2B)^j • Pembrolizumab + pemetrexed (category 1)^j • Atezolizumab^g and bevacizumab^{c,i} (category 1)^k • Atezolizumab^{e,i} • Nivolumab + ipilimumab (category 1)^m • Cemiplimab-rwlc ± pemetrexed^p (category 1) • Durvalumab^q ± pemetrexed^f	• Pembrolizumab^{j,s} • Nivolumab + ipilimumab (category 1)^m • Cemiplimab-rwlc (category 1)ⁿ • Durvalumab^q

[References](#)

- ^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.
- ^e 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.
- ^j If pembrolizumab monotherapy given.

- ^j If pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed or pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed given.
- ^k If atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab given.
- ^l If atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel given (category 1 following atezolizumab alone).
- ^m If nivolumab + ipilimumab ± chemotherapy given.
- ⁿ If cemiplimab-rwlc monotherapy given.
- ^o If cemiplimab-rwlc combination therapy given.
- ^p If cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) given.
- ^q If tremelimumab-actl combination therapy given. Refer to categories of evidence for first-line regimen.
- ^r If tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed given. Refer to categories of evidence for first-line regimen.
- ^s If pembrolizumab/carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) given.

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

NSCL-J
4 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}

SQUAMOUS CELL CARCINOMA (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/paclitaxel^e (category 1)³⁵ • Pembrolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^e (category 1)³⁵ • Cemiplimab-rwlc/paclitaxel/(carboplatin or cisplatin)^e (category 1)³ Other Recommended • Nivolumab/ipilimumab^{e,7} • Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (category 1)^{e,7} • Tremelimumab-actl/durvalumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{e,8} (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/(carboplatin or cisplatin)/gemcitabine^{e,8} (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)¹² • Carboplatin/docetaxel (category 1)¹³ • Carboplatin/gemcitabine (category 1)¹⁶ • Carboplatin/paclitaxel (category 1)¹⁷ • Carboplatin/etoposide^{14,15} • Cisplatin/docetaxel (category 1)¹³ • Cisplatin/etoposide (category 1)¹⁹ • Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{19,20} • Cisplatin/paclitaxel (category 1)²¹ • Gemcitabine/docetaxel²² • Gemcitabine/vinorelbine²³ • Albumin-bound paclitaxel^{24,25} • Docetaxel^{26,27} • Gemcitabine^{28–30} • Paclitaxel^{31–33}
SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 3–4) ^{f,k}	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	

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

- ^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 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.
- ^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.
- ^k Atezolizumab monotherapy is a treatment option for patients with PS 3, regardless of PD-L1 status.

[References](#)

NSCL-K
2 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.

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – MAINTENANCE¹

Maintenance Therapy

- Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4–6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4–6 cycles of initial therapy.
- Patients should receive maintenance therapy for 2 years if they received front-line immunotherapy.
- Patients should receive maintenance therapy until progression if they received second-line immunotherapy.

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0–2)	SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 0–2)
Continuation maintenance • Bevacizumab (category 1) • Pemetrexed (category 1) • Bevacizumab/pemetrexed^m • Pembrolizumab/pemetrexed (category 1)ⁿ • Atezolizumab/bevacizumab (category 1)^o • Nivolumab/ipilimumab^p • Atezolizumab^{f,q} • Gemcitabine (category 2B) • Cemiplimab-rwlc^r ± pemetrexed^s (category 1) • Durvalumab^t ± pemetrexed^u Switch maintenance • Pemetrexed	Continuation maintenance • Pembrolizumab^v • Nivolumab/ipilimumab^p • Gemcitabine (category 2B) • Cemiplimab-rwlc^r (category 1) • Durvalumab^t
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 3–4)	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	

Subsequent Therapy NSCL-K (4 of 5)

[Continued](#)

^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.

^m If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.

ⁿ If pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed or pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed given.

^o If atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab given.

^p If nivolumab + ipilimumab ± chemotherapy given.

^q If atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel given.

^r If cemiplimab-rwlc combination therapy given.

^s If cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) given.

^t If tremelimumab-actl combination therapy given.

^u If tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed given.

^v If pembrolizumab/carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) given.

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

[References](#)

**NSCL-K
3 OF 5**

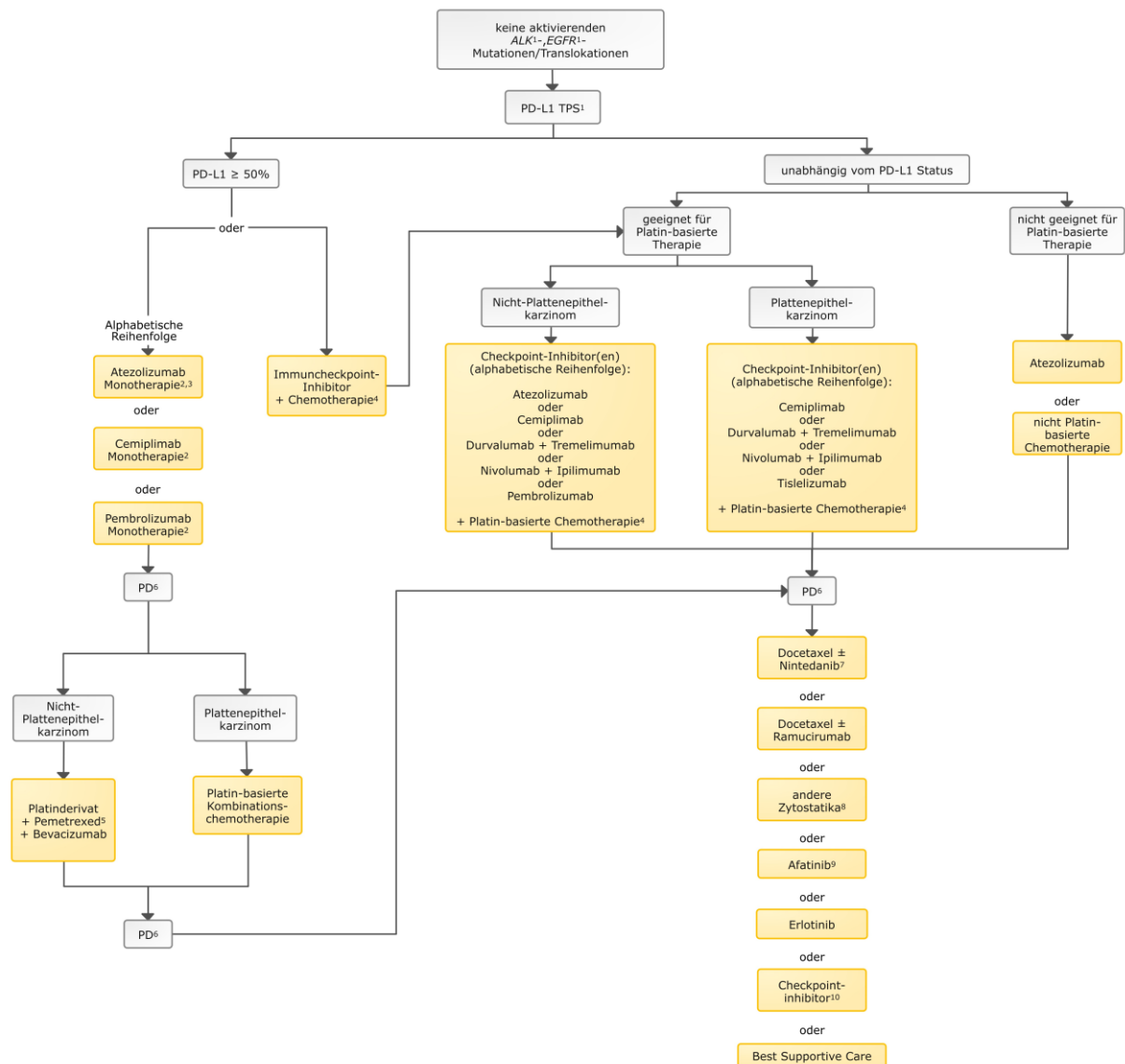
Version 3.2025, 01/14/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Onkopedia; Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand Januar 2025¹⁵

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.

¹⁵ Onkopedia, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand Januar 2025 abgerufen am 25.03.25



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 Immuneckpoint-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 2023¹⁶

¹⁶ 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.

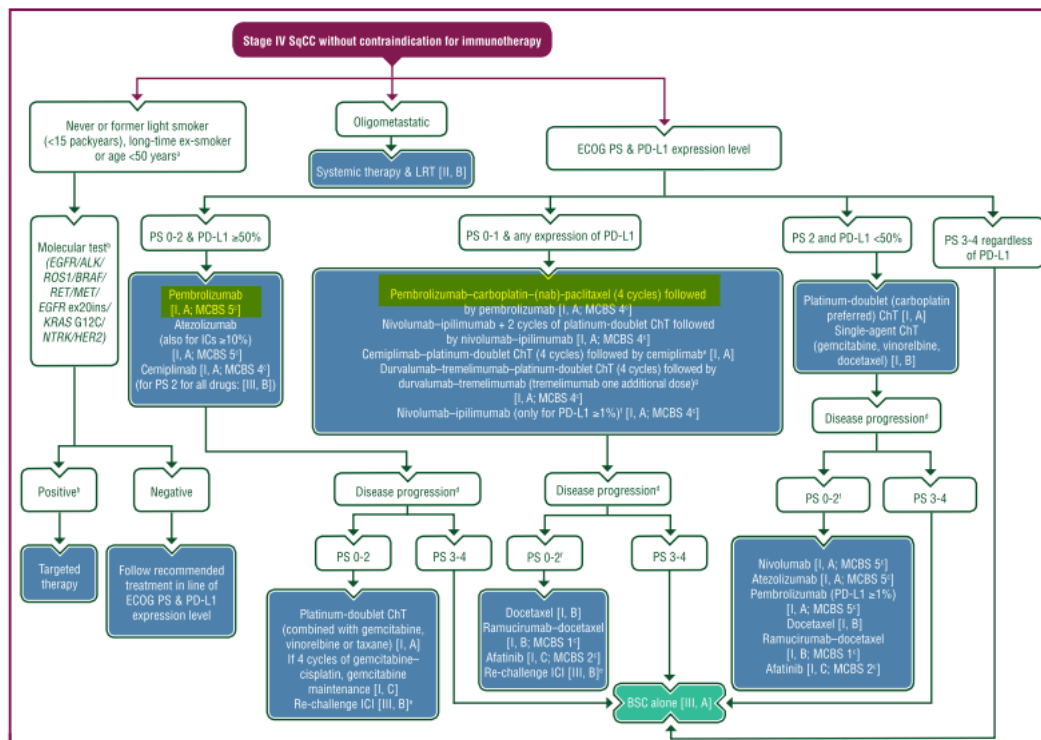


Figure 1. Treatment algorithm for stage IV SqCC without contraindications for immunotherapy.

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; IC, immune cell; ICI, immune checkpoint inhibitor; LRT, local radical therapy; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mNSCLC, metastatic non-small-cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; SqCC, squamous-cell carcinoma.

^aSmoker = smoking all kinds of tobacco; never smoker = less than 100 cigarettes in a lifetime.

^bPlease 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

^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.

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

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

^gFDA approved, not EMA approved.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Mit der KN-407 liegt eine placebo-kontrollierte Studie vor, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab + Paclitaxel + Platinchemotherapie gegen die Wirksamkeit von Placebo (NaCl) + Paclitaxel + Platinchemotherapie vergleicht.

Es liegen derzeit keine Head-to-Head Daten vor mit anderen Checkpoint-Inhibitoren.

Im Rahmen der KEYNOTE 407-Studie wurde mit der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Carboplatin und (nab-)Paclitaxel das mediane OS gemäss finaler Analyse im Vergleich zur Chemotherapie von 11.6 Monaten auf 17.1 Monate verlängert (medianes Follow-up 14.3 Monate, vgl. Paz-Ares L et al, J Thorac Oncol 2020 Oct; 15(10):1657-1669).

In der KEYNOTE 024-Studie (Keytruda Monotherapie in erster Linie bei metastasiertem NSCLC mit einem TPS $\geq 50\%$ – squamous und nonsquamous – wurde das mediane PFS von 6 Monaten auf 10.3 Monaten verlängert und das mediane OS von 14.2 Monaten auf 30.0 Monaten. Direkte Vergleichsstudien (Vergleich der Pembrolizumab-Monotherapie versus Pembrolizumab-Kombinationstherapie gemäss KEYNOTE 407 bei Patienten mit TPS $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie) fehlen. Im EMA Assessment Report heisst es hierzu: «*Since no trials provide a direct comparison between chemotherapy + Pembrolizumab versus Pembrolizumab alone in 1L NSCLC with PD-L1 expression TPS $\geq 50\%$, it is unclear whether patients with high PD-L1 expression would benefit from the addition of chemotherapy to pembrolizumab*».

Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Pembrolizumab-Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen wäre.

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-407 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

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 Carboplatin und (nab-)Paclitaxel den medizinischen Bedarf nach lebensverlängernden Therapien ab. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression ab 50% steht KEY-TRUDA als Monotherapie zur Verfügung.
Bisher sind keine Therapiealternativen vergütet.

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 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

**„1L plattenepitheliales NSCLC (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) KN407
(mit Preismodell)**

KEYTRUDA in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.03.

- mit Auflagen

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. Juni 2027.