



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Hauptindikation 1L NSCLC Monotherapie (KN-024) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 22. März 2017 die folgende Indikation zugelassen:

„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-Programmed cell Death-1 (PD-1) Antikörper (IgG4/kappa Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzveränderung in der Fc-Region) hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung von CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary). PD-1 ist ein Immun-Checkpoint-Rezeptor, der die Aktivität der T-Lymphozyten in peripheren Geweben limitiert. Der PD-1-Signalweg ist ein immunregulatorischer Checkpoint, der von Tumorzellen aktiviert werden kann, um der aktiven Immunüberwachung durch T-Zellen zu entgehen. Keytruda ist ein hoch-affiner Antikörper gegen PD-1, der den PD-1-Signalweg einschliesslich der Liganden PD-L1 und PD-L2 auf antigenpräsentierenden Zellen oder Tumorzellen dual blockiert. Keytruda verhindert die Bindung des PD-1 Rezeptors an seine Liganden und reaktiviert somit tumorspezifische zytotoxische T-Lymphozyten in der Mikroumgebung des Tumors und damit auch die antitumorale Immunität. In präklinischen Mausmodellen haben PD-1- plus TKI-Inhibitoren im Vergleich zu einem der beiden Wirkstoffe allein eine erhöhte Antitumoraktivität gezeigt.

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

¹ Fachinformation Swissmedic, Stand Januar 2025, abgerufen 25.03.2025

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 – KEYNOTE-024 Reck, Martin et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of Medicine 2016.²

Beurteilung Verfügung 16. August 2017

In dieser randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (N=305) mit NSCLC im Stadium IV mit einer PD-L1-Expression bei mindestens 50% der Tumorzellen (hochexprimierend) und ohne EGFR- oder ALK-positivem Mutationsstatus (ohne onkogene Treibermutationen) wurde Pembrolizumab (N=154) in fixer Dosierung zu 200mg alle 3 Wochen (Infusion über 30 Min.) versus Chemotherapie (platinbasierte Kombinationstherapien mit Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed; bei nichtplattenepithelalem NSCLC teilweise mit anschliessender Pemetrexed-Erhaltungstherapie) nach Wahl des Prüfarztes bezüglich Effekt auf das PFS, OS, ORR, Safety verglichen.

Im aktiven Kontrollarm (N=151) kamen folgende platinbasierte Chemotherapien in Abhängigkeit von der Histologie zum Einsatz (mediane Anzahl Zyklen jeweils 4, Zyklusdauer 3 Wochen):

Plattenepitheliale Histologie (N=27)

- Carboplatin + Gemcitabin (N=15)
- Cisplatin + Gemcitabin (N=7)
- Carboplatin + Paclitaxel (N=5)

Nichtplattenepitheliale Histologie (N=123)

(46 Patienten erhielten eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie)

- Carboplatin + Gemcitabin (N=5)
- Cisplatin + Gemcitabin (N=4)
- Carboplatin + Paclitaxel (N=12)
- Carboplatin + Pemetrexed + Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=28)
- Carboplatin + Pemetrexed ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=38)
- Cisplatin + Pemetrexed + Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=18)
- Cisplatin + Pemetrexed ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=18)

Bezüglich Therapie nach Progression gab es keine Vorgaben und ein Crossover vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm war bei Auftreten einer Progression erlaubt und wurde bei 44% der Patienten im Chemotherapiearm (N=66) vorgenommen.

*Die Studie wurde zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (Cut-off Datum war der 9. Mai 2016) nach 189 Events (Progression oder Tod) und 108 Todesfällen vorzeitig gestoppt. Das mediane Follow-up betrug **11.2 Monate**. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren 57.6% der Crossover-Patienten noch unter Pembrolizumab-Therapie.*

Mit Pembrolizumab konnte das mediane PFS (Progression Free Survival, primärer Endpunkt) im Vergleich zu Chemotherapie von 6.0 (4.2-6.2) Monate auf 10.3 (6.7, nicht erreicht) Monate verlängert werden (HR 0.50, 95%CI 0.37-0.68, $p < 0.001$ signifikant).

Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. folgende Endpunkte gewählt: Overall Survival (OS), Objective Response Rate (ORR, complete response und partial response), Safety. Weitere explorative Endpunkte waren Duration of Response (DOR). Die Resultate sehen wie folgt aus:

² Reck, Martin et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2016.

	Pembrolizumab N=154	Chemotherapie N=151
Primärer Endpunkt		
Medianes PFS (Monate) (95% CI)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2-6.2)
Sekundäre / weitere Endpunkte		
medianes OS (Monate)	noch nicht erreicht (...)	noch nicht erreicht (9.4, ...)
OS-Rate Monat 6 in %, (95% CI)	80.2 (72.9-85.7)	72.4 (64.5-78.9)
ORR % (95% CI)	44.8 (N=69) (36.8-53.0)	27.8 (N=42) (20.8-35.7)
Time to response (Monate)	2.2 (Range 1.4-8.2)	2.2 (1.8-12.2)
Response duration (median, Monate)	noch nicht erreicht (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
Duration of treatment (median)	7 Monate (10.5 Zyklen) (Range 1 Tag – 18.7 Monate)	3.5 Monate (4 Zyklen) (Range 1 Tag – 16.8 Monate)

Die Hazard-Ratio (HR) für das Mortalitätsrisiko nach Behandlungsarm während der Follow-up Dauer von 11.2 Monaten beträgt 0.60 (0.41-0.89, $p=0.005$). Bei der 2. Interimsanalyse waren 48% im Pembrolizumab-Arm an treatment versus 10% im Chemotherapiearm. Von den 80 Patienten, die die Therapie im Pembrolizumab-Arm eingestellt bzw. abgebrochen haben, haben 35 Patienten (44%, 35/80) eine anschliessende Therapie erhalten. Von diesen 35 Patienten erhielten 33 dann eine Platinum-Doublet-Chemotherapie. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht.

Studie 2 – Julie R Brahmer Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol.³

Beurteilung Verfügung 14. Juni 2018

Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial

Design: Internationale, randomisierte open-label Phase-III-Studie

Intervention: Pembrolizumab 200 mg q3w (35 Zyklen) oder platinhaltige Chemotherapie (diverse Schemata standen zur Auswahl, der behandelnde Arzt konnte aus diesen auswählen)

Primärer Endpunkt: Im medianen Follow-up über 25.2 Monate konnte das mediane Gesamtüberleben (mOS) in beiden Gruppen erreicht werden und lag bei Pembrolizumab bei 30 Monaten. Das mOS der Chemotherapie lag bei 14.2 Monaten (HR 0.63).

Sekundäre Endpunkte: Das Update ergab ein medianes PFS von 10.3 Monaten für Pembrolizumab 200 mg gegenüber 6 Monaten im Chemotherapie-Arm.

Quality of Life: Es wurden 3 verschiedene QoL-Instrumente angewendet. QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D-3L. Es konnte gezeigt werden, dass die Quality of Life für Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie besser ist. Es wurden die klassischen UAW der Chemotherapie abgefragt, die im Speziellen bei PD-1-Antikörper vorkommenden immunbedingten UAW wurden nicht spezifisch untersucht.

Die Schweiz verfügt über keine eigene nationale Richtlinie zur Behandlung von NSCLC. [...]

³ Julie R Brahmer Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol.

Pembrolizumab ist in den aktuellen ESMO-Guidelines von 2016 (Update Juni 2017) als Zweitlinien-Therapie bei NSCLC Status IV geführt, die NCCN-Guidelines empfehlen Pembrolizumab als Erstlinien-Therapie für NSCLC Status IV.

Vergleichende Wirksamkeit

Im Vergleich zum Standard of Care bei NSCLC konnte mit Pembrolizumab das PFS gegenüber der Standardtherapie (platinbasiert) verlängert werden.

Im 2L-Setting konnte entsprechend der vorliegenden Studiendaten das OS verlängert werden, jedoch konnte weder betreffend PFS noch in Bezug auf Nebenwirkungen ein Vorteil gegenüber der Docetaxel-Therapie aufgezeigt werden.

Ausstehend für 1 L NSCLC sind die Resultate der Studie Keynote-042:

In dieser Studie wurde Pembrolizumab 200 mg fix q3w verabreicht und verglichen mit dem Standard of

Care (SOC), welcher folgende Therapieschemata beinhaltet:

- 1. Carboplatin AUC 5-6, d1*
 - Paclitaxel 200 mg/m², d1*
 - q3w, max. 6 Zyklen*
- 2. Carboplatin AUC 5-6, d1*
 - Pemetrexed 500 mg/m², d1*
 - q3w, max. 6 Zyklen, Patienten ohne Plattenepithel-Histologie konnten allenfalls eine Erhaltungstherapie erhalten mit Pemetrexed*

Es war geplant, 1240 Patienten in die Studie einzubeziehen. Primärer Endpunkt: OS, sekundärer Endpunkt: PFS. Es wurde davon ausgegangen, dass das Enrollment im Februar 2018 abgeschlossen werden könne. Aktuell sind noch keine Resultate verfügbar.

Sicherheit/Verträglichkeit

Checkpoint-Inhibitoren verfügen über ein Spektrum von Nebenwirkungen, die als immunbedingte unerwünschte Ereignisse bezeichnet werden. ASCO hat im Februar 2018 spezifische Guidelines für deren Management veröffentlicht.

In Bezug auf die Sicherheit wurde im Mai 2017 von Swissmedic ein DHPC versandt, in welchem auf einen tödlichen Fall von Stevens-Johnson Syndrom und einen tödlichen Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse hingewiesen wurde. Die Fachinformation wurde entsprechend angepasst. Aktuell (April 2018) wurden via EudraVigilance 7 Fälle von Kardiomyopathie gemeldet (Nivolumab: 8 Fälle), ebenso wie 30 Fälle von Myocarditis.

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit von Pembrolizumab gesamthaft gegenüber den Vergleichstherapien (platinbasiert) besser war, im Bereich der immunvermittelten unerwarteten Ereignisse Pembrolizumab jedoch schlechter abschnitt.

Gesamthaft erachtet das BAG die Wirksamkeit in den bereits vergüteten Indikationen [...] 1L NSCLC von KEYTRUDA weiterhin für befristet als erfüllt.

Studie 3 – Martin Reck et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50% (KEYNOTE 0-24).⁴

Neu

Design: Internationale, randomisierte openlabel Phase-III-Studie

Intervention: Pembrolizumab 200 mg q3w (35 Zyklen) oder platinhaltige Chemotherapie (diverse Schemata standen zur Auswahl, der behandelnde Arzt konnte aus diesen auswählen)

Dreihundertfünf Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt: 154 erhielten Pembrolizumab und 151 eine Chemotherapie.

⁴ Martin Reck et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50%.

Endpunkte: Im 5-Jahres-Follow-up (im Median 59.9 Monate) konnte das mediane Gesamtüberleben (mOS) in beiden Gruppen erreicht werden und lag bei Pembrolizumab bei 26.3 Monaten. Das mOS der Chemotherapie lag bei 13.4 Monaten (HR 0.62).

103 Patienten (66.9%) waren in der Pembrolizumab-Gruppe und 123 Patienten (81.5%) waren in der Chemotherapie-Gruppe gestorben.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das OS nach 5 Jahren betrugen 31.9% (95% KI, 24.5 bis 39.5) in der Pembrolizumab-Gruppe und 16.3% (95% KI, 10.6 bis 23.0) in der Chemotherapie-Gruppe.

Das mediane PFS betrug 7.7 Monate für Patienten in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 5.5 Monaten für die Patienten in der Chemotherapie Gruppe (HR, 0,50)

Die mediane Behandlungsdauer betrug 7,9 Monate (Spanne: 1 Tag-30,2 Monate) für die der Pembrolizumab-Gruppe und 3,5 Monate (1 Tag-40,4 Monate) für die Chemotherapie-Gruppe.

Neununddreissig Patienten erhielten 35 Zyklen (d. h. ca. 2 Jahre) Pembrolizumab, von denen 82.1 % zum Zeitpunkt der Datenerhebung (etwa 5 Jahre) noch am Leben waren. Die Toxizität nahm bei längerer Behandlungsdauer nicht zu.

Sicherheit/Verträglichkeit

Grad 3-5 treatment-related adverse events traten im Chemotherapie-Arm bei 53.3% der Patienten auf (u.a. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, verminderter Appetit) und im Pembrolizumab-Arm (u.a. Diarrhoe, Pneumonitis) bei 26.6% der Patienten. Die meisten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit Pembrolizumab waren Diarrhoe (14.3% der Patienten), Fatigue (10.4% der Patienten) und Pyrexie (10.4% der Patienten). Die meisten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Chemotherapie waren Anämie (44.0% der Patienten), Nausea (43.3% der Patienten) und Fatigue (28.7% der Patienten). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten bei 29.2% der Patienten im Pembrolizumab-Arm auf und bei 4.7% der Patienten im Chemotherapie-Arm.

Zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit

Pembrolizumab konnte im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1-hochexprimierenden, metastasierten NSCLC ohne onkogene Treibermutationen (EGFR und ALK) das mediane PFS statistisch signifikant verlängern und das Mortalitätsrisiko konnte bis zur zweiten Interimsanalyse signifikant um 40% gesenkt werden, wobei das mediane OS noch nicht erreicht ist. Abgesehen von den für Pembrolizumab bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignissen war Pembrolizumab vergleichsweise besser verträglich als Chemotherapie, sofern Vergleiche hier überhaupt zulässig sind. Aufgrund der Tatsache, dass OS-Daten erst über einen relativ kurzen Zeitraum vorliegen und das mediane OS noch nicht vorliegt, wird das Kriterium der Wirksamkeit befristet als erfüllt erachtet.

Sicherheit / Verträglichkeit

Im Vergleich zu früheren Analysen wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Die Inzidenz behandlungsbedingter AEs (Adverse Events) betrug 76,6 % (Grad 3-5, 31,2 %) bei den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und 90,0% (Grad 3-5, 53,3%) bei den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Schwerwiegende behandlungsbedingte AEs traten bei 22,7 % und 20,7 % der Patienten in der Pembrolizumab und der Chemotherapie-Gruppe auf.

Die Toxizität nahm bei längerer Behandlungsdauer nicht zu.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Version 3.2025 - Non-Small Cell Lung Cancer⁵

⁵ 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

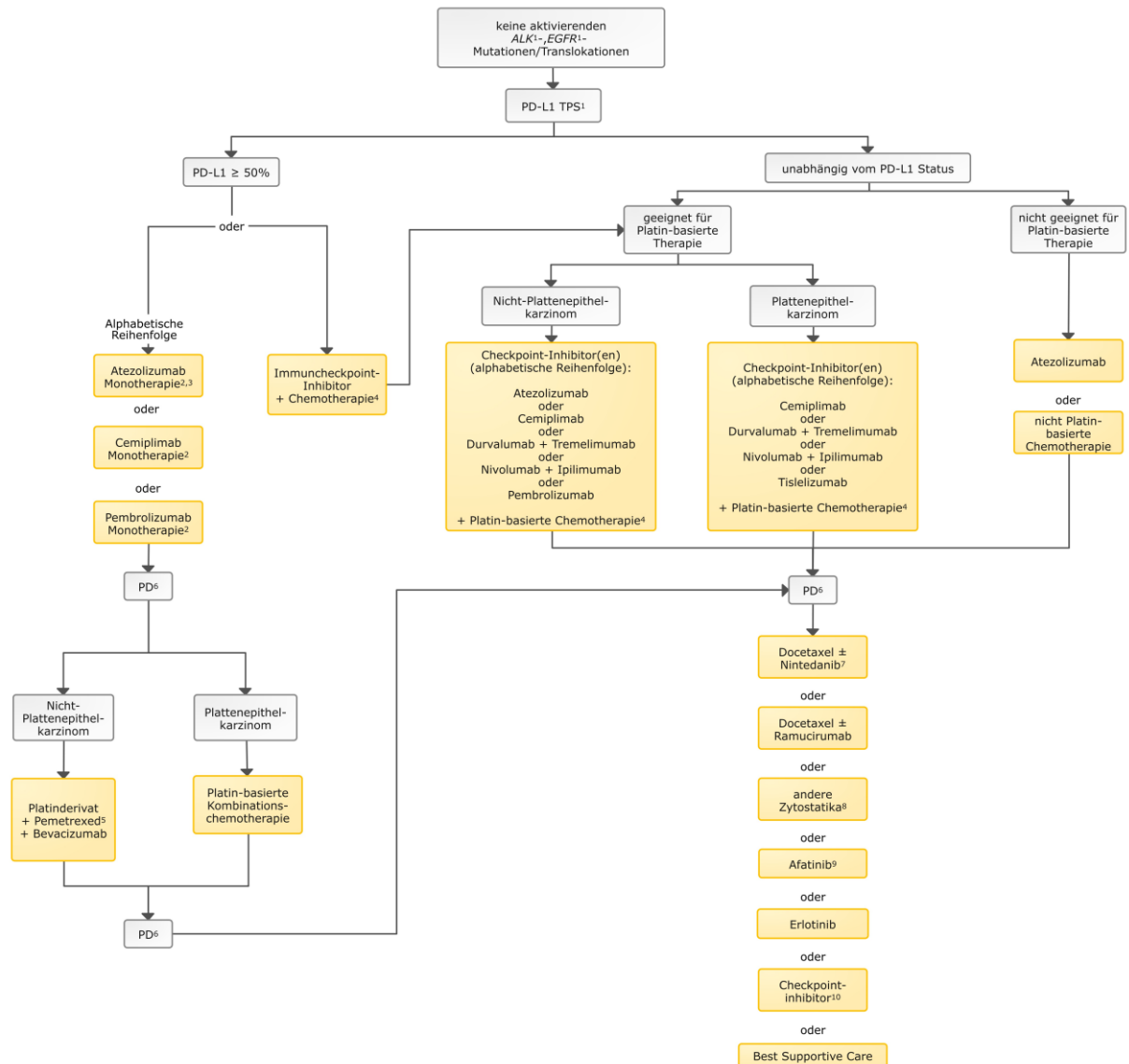
Version 3.2025, 01/14/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Onkopedia; Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand Januar 2025⁶

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.

⁶ 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 Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Bei Pat. ohne genetische Aberrationen, für die zielgerichtete Arzneimittel zugelassen sind, gelten folgende Empfehlungen:

6.1.6.2.2.1.1 PD-L1 ≥ 50 %

Empfohlen wird eine Immuntherapie, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Entscheidung über Mono- oder Kombinationstherapie wird wesentlich durch den Remissionsdruck gesteuert. Die Evidenz bei Pat. mit hoher Expression von PD-L1 kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In der Studie IMpower110 führte die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper **Atezolizumab** gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,63; $p=0,0070$) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (52,5 vs 30,1 %). Die ÜLZ wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,76; KI 0,54-1,09) [53, 60].
- In der Studie EMPOWER-Lung 1 führte Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper **Cemiplimab** führte bei Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,54; $p<0,001$) und zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,57; $p=0,0002$) sowie in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (28 vs 39 %) [123].
- In der Studie KEYNOTE-024 führte die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper **Pembrolizumab** gegenüber Platin-basierter Chemotherapie der PFÜ (HR 0,50; $p<0,001$), zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,62; $p=0,002$) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen, siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#) [108]. Die Daten wurden bestätigt durch die Ergebnisse der KEYNOTE-042-Studie.
- **Die Kombination eines CPI mit Platin-basierter Chemotherapie** ist eine mögliche Alternative insbesondere bei Pat. mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumormast bzw. rasches Tumorstadium. Die Daten zu den verschiedenen, zugelassenen CPI sind im Kapitel [6. 1. 6. 2. 2. 1. 2.](#) dargestellt. Neu zugelassen bei Pat. mit nicht-plattenepithelialem NSCLC und PD-L1-Expression von
- ≥ 50 % auf den Tumorzellen ist der Anti-PD-1-Antikörper **Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie**. Basis der Zulassung war die Studie RATIONALE-304. Hier führte die Kombination mit Tislelizumab gegenüber Chemotherapie in der Gesamtstudie zur signifikanten Verlängerung des PFÜ (HR 0,63; KI 0,47 – 0,87), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Bei Pat. mit PD-L1 Expression von ≥ 50 % auf den Tumorzellen war der Unterschied bei der PFÜ deutlicher (HR 0,29; KI 0,16-0,50) [73].
- In einer Metaanalyse der FDA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der ÜLZ zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie, allerdings ein leichter numerischer Vorteil zugunsten der Immunchemotherapie sowie ein signifikanter Vorteil bei der PFÜ und dem Ansprechen. Bei Pat. ≥ 75 Jahre deutete sich ein Vorteil zugunsten der Immunmonotherapie an [3]. Darüber hinaus scheint es einen Einfluss des Geschlechtes auf die Wirksamkeit der CPI Monotherapie zu geben vs. der CPI + Chemotherapie. Frauen scheinen konsistent weniger als Männer von der CPI Monotherapie zu profitieren [24] ebenso Nichtraucher [62]. Diese Beobachtungen bedürfen der Bestätigung, bevor sie Therapieentscheidungen leiten.

ESMO - Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 17 January 2023⁷

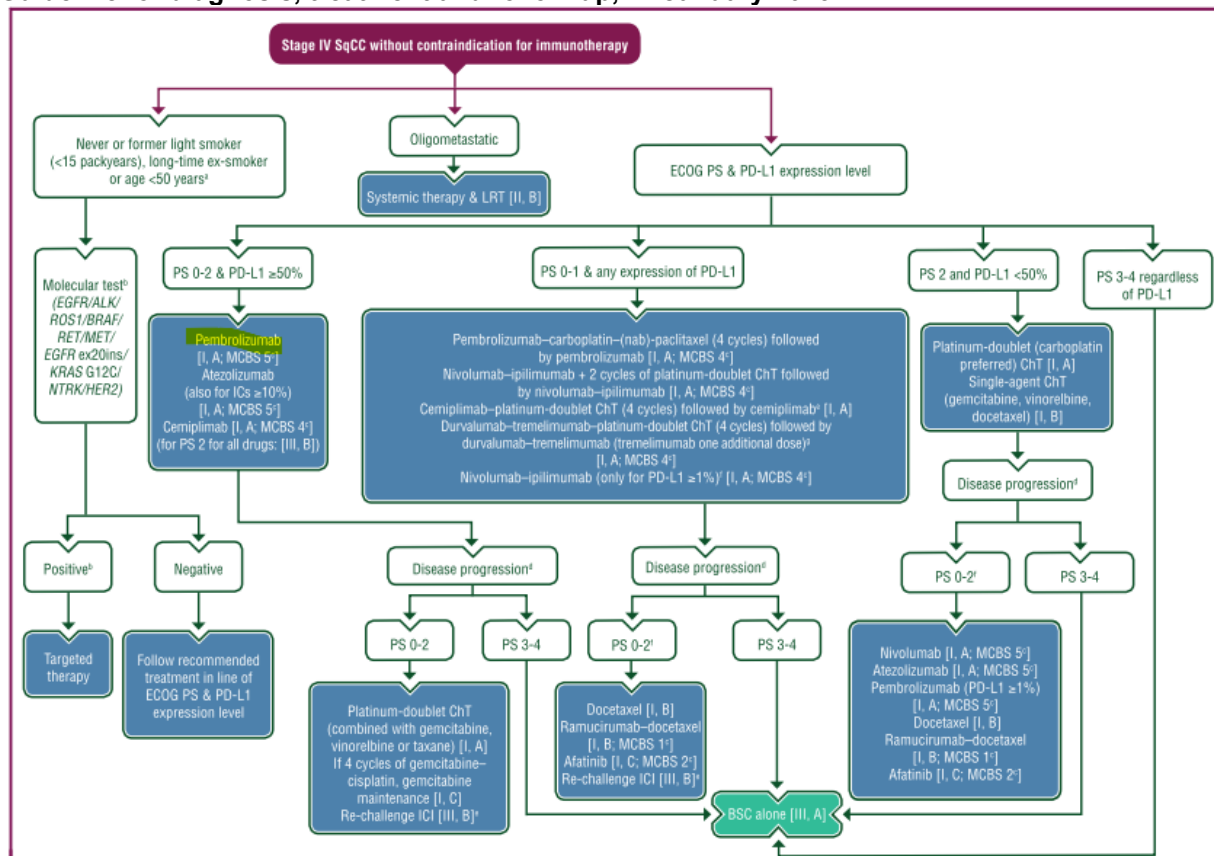


Figure 1. Treatment algorithm for stage IV SqCC without contraindications for immunotherapy.

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 v1.1¹⁰⁹ 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.

⁷ 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.

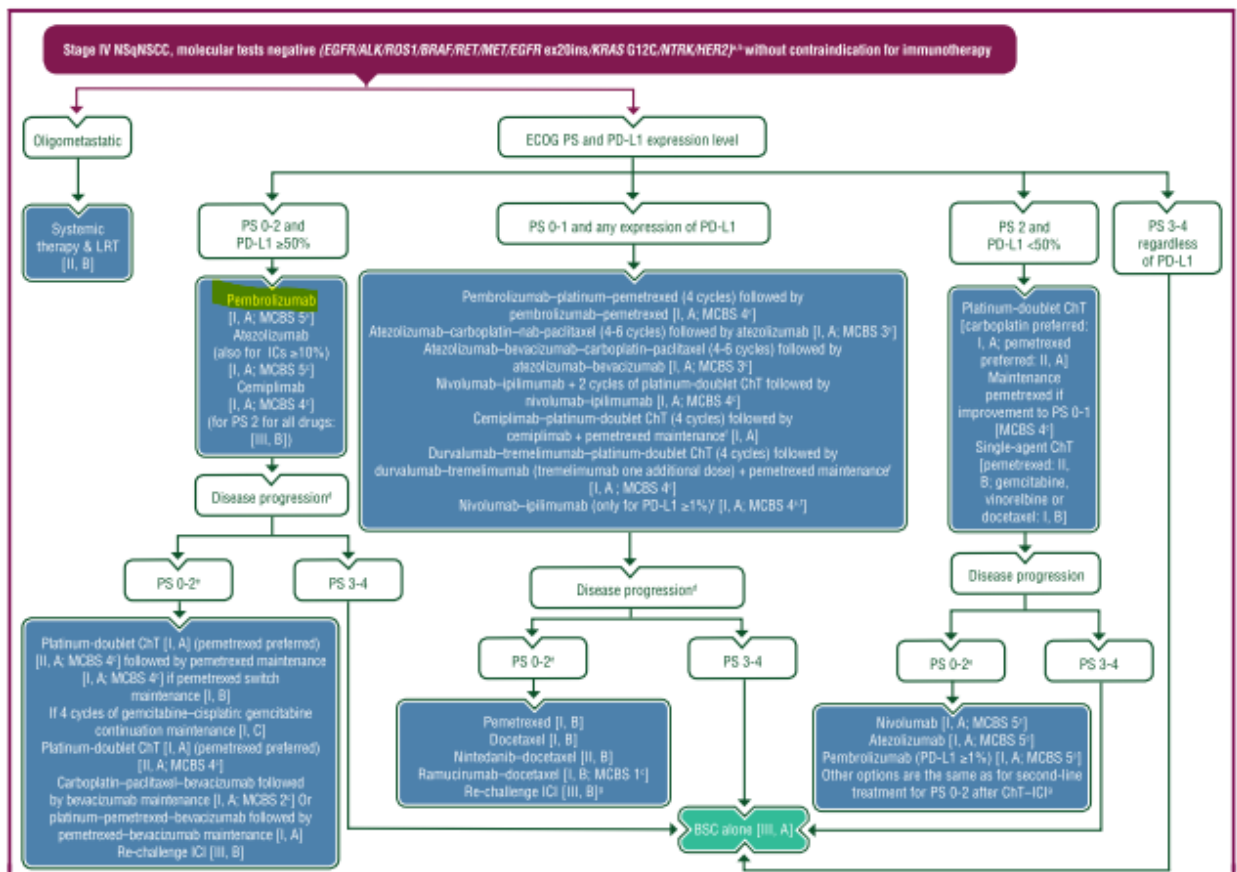


Figure 2. Treatment algorithm for stage IV NSqNSCC after negative findings on molecular tests and without contraindication for immunotherapy.

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.

^aPlease 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

[‡]If positive molecular test, please refer to the ESMO CPG on oncogene-addicted mNSCLC.²

[†]ESMO-MCBS v1.1^{1,2,3} 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>).

[‡]If oligoprogression, consider local therapy and continue systemic therapy.

[¶]Selection of type of ChT also dependent on first-line therapy.

[†]FDA approved, not EMA approved.

[‡]Re-challenge with PD-L1 might be considered if ICI was discontinued previously, but not for progressive disease or severe toxicity.

[‡]Other 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

Es liegen derzeit keine Head-to-Head Daten mit anderen Checkpoint-Inhibitoren vor. Die KN-024 vergleicht direkt die Anwendung von Pembrolizumab gegen die Anwendung verschiedener platinbasierter Chemotherapien.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Befristung für KEYTRUDA in der Indikation 1L NSCLC Monotherapie war aufgrund ausstehender Langzeitdaten der pivotalen Studie (OS-Daten) erforderlich. Zwischenzeitlich liegt das 5-Jahres-Follow-up vor. Das mOS lag bei Pembrolizumab bei 26.3 Monaten. Das mOS der Chemotherapie lag bei 13.4 Monaten (HR 0.62).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

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

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

Das NSCLC gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Trotz bestehender Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Prognose für die Patienten, insbesondere im fortgeschrittenen Tumorstadium, schlecht und die Sterblichkeit ist hoch.

Internationale Leitlinien empfehlen verschiedene anti-PD-1/PD-L1 Antikörper als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung bei mNSCLC (metastatic NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, ohne therapierelevante genetische Aberrationen.

In der Schweiz ist derzeit Pembrolizumab und Cemiplimab als Monotherapie in erster Therapielinie bei mNSCLC zugelassen. Der medizinische Bedarf ist gering.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit war aufgrund der Befristung des Kriteriums der Wirtschaftlichkeit befristet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

- zu 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

„1L NSCLC (Monotherapie) KN024

Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Vergütung erfolgt bis zur Progression der Erkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.01.“

- mit Auflagen

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