



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation Tumore mit MSI-H oder dMMR (KN-158) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 3. September 2018 die folgende Indikation zugelassen:

„Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität

Keytruda als Monotherapie ist indiziert bei folgenden Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR):

- für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierten Endometriumkarzinomen, Magenkarzinomen, Dünndarmkarzinomen oder Gallengangskarzinomen, die nach Standardtherapie progredient sind und für die keine befriedigenden Alternativen in der Behandlung zur Verfügung stehen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

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 hochaffiner 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.

Standard of Care

Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab oder mit Pembrolizumab durchgeführt werden.

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin bezieht sich auf die Phase-II-Studie KEYNOTE-158.

Studie 1 – KEYNOTE-158

Marabelle A et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study.

Journal of Clinical Oncology 38.1 (2020): 1-10.

Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates (ORR).

- Vollständiges bestätigtes Ansprechen (CR): 23/233 (9.9%)
- Partielles bestätigtes Ansprechen (PR): 57/233 (24.5%)
- Gesamtansprechrates (ORR): 34.3% (95% KI, 28.3% bis 40.8%)

Die sekundären Endpunkte betrafen die Ansprechdauer (DOR), die Verringerung der Summe der Zielläsionsdurchmesser gegenüber dem Ausgangswert, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

DOR:

- Mediane Dauer bis Therapieansprechen bei Patienten mit objektiver Ansprechrates: 2.1 Monate (Bereich, 1.3 bis 10.6 Monate).
- Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht (Bereich, 2.9 bis 31.31 Monate; 1 bedeutet, dass zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung keine fortschreitende Erkrankung vorlag).
- Kaplan-Meier-Analysen (Schätzung): 86.9% hatten eine Ansprechdauer von 12 Monaten oder länger, 77.6% eine Ansprechdauer von 24 Monaten oder länger.

Verringerung der Summe der Zielläsionsdurchmesser gegenüber dem Ausgangswert: 57.1% (133 von 233)

- 44.2% (103 von 233) hatten eine Verringerung der Tumorgrosses von 30% oder mehr.
- Häufigste Tumorart mit einer Reduktion der Tumorgrosses gegenüber dem Ausgangswert: Endometriumkarzinom.
 - 37/47 Patientinnen: Verringerung der Tumorgrosses um 30%.

mPFS:

- 4.1 Monate (95% KI, 2.4 bis 4.9 Monate)
- Fortschreiten der Erkrankung: 160/233 (68.7%)
- Geschätzte progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten: 33.9%
- Geschätzte progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten: 29.3%

mOS:

- 23.5 Monate (95% KI, 13.5 Monate bis nicht erreicht) → 113/233 (48.5%) verstorben
- geschätzte 12-Monats-Überlebensrate 60.7%
- geschätzte 24-Monats-Überlebensrate 48.9%

Studie 2 – KEYNOTE-158

Maio M et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Annals of Oncology 33.9 (2022): 929-938.

Die vorliegende Studie stellt ein Follow-up der ursprünglichen Studie dar, die sich mit der Überprüfung der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse für eine grössere Anzahl von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem nicht-kolorektalem MSI-H/dMMR-Karzinom befasst.

Primärer Endpunkt:

Objektive Ansprechrates (ORR)

Wirksamkeitspopulation (321 Patienten):

- ORR nach unabhängiger zentraler radiologischer Überprüfung: 30.8% (95% KI, 25.8% bis 36.2%). Davon

- komplettes Ansprechen (CR): 27 Patienten (8.4%)
- partielles Ansprechen (PR): 72 Patienten (22.4%)
- stabile Erkrankung (SD): 61 Patienten (19.0%)

Ansprechen nach Tumorart:

ORR Endometriumkarzinom: 48.5% (95% KI, 36.2% bis 61.0%)

ORR Magenkrebs: 31.0% (95% KI, 17.6% bis 47.1%)

ORR Dünndarmkrebs: 48.0% (95% KI, 27.8% bis 68.7%)

ORR Eierstockkrebs: 33.3% (95% KI, 15.6% bis 55.3%)

ORR Gallengangskrebs / biliäre Tumoren: 40.9% (95% KI, 20.7% bis 63.6%)

ORR Bauchspeicheldrüsenkrebs: 18.2% (95% KI, 5.2% bis 40.3%)

1 vorherige Therapie (126 Patienten): 41.3% (95% KI, 32.6% bis 50.4%)

2 und mehr Therapien (184 Patienten): 23.4% (95% KI, 17.5% bis 30.2%)

Keine systemische Therapie vorab (11 Patienten): 36.4% (95% KI, 10.9% bis 69.2%)

Sekundäre Endpunkte:

Dauer des Ansprechens (DOR): 47.5 Monate (Bereich: 2.1+ bis 51.1+ Monate)

Kaplan-Meier-Schätzung:

Ansprechdauer von ≥ 1 Jahr: 88.0%

Ansprechdauer von ≥ 2 Jahren: 74.1%

Ansprechdauer von ≥ 3 Jahren: 70.1%

Krankheitsprogression oder Tod: 231 Patienten (72.0%)

Medianes progressionsfreies Überleben (mPFS): 3.5 Monate (95% KI, 2.3 bis 4.2 Monate)

PFS-Raten gemäss der Kaplan-Meier-Analyse:

33.9% nach einem Jahr

27.4% nach zwei Jahren

24.0% nach den Jahren drei und vier

Zum Datenabschnitt waren 180 Patienten (56.1%) verstorben.

Medianes Gesamtüberleben (mOS): 20.1 Monate (95% KI, 14.1 bis 27.1 Monate)

OS-Raten gemäss der Kaplan-Meier-Analyse:

58.6% nach einem Jahr

45.7% nach zwei Jahren

39.1% sowohl nach drei als auch nach vier Jahren

Zusammenfassend zeigte Pembrolizumab weiterhin eine Wirksamkeit mit einer handhabbaren Toxizität bei Patienten mit stark vorbehandeltem fortgeschrittenem MSI-H oder dMMR nicht-kolorektalem Karzinom. Diese Ergebnisse unterstützen die tumorspezifische Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit MSI-H oder dMMR soliden Tumoren, die eine vorherige Behandlung durchlaufen haben.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie wurde bei 7631 Patienten mit verschiedenen Tumortypen und in vier Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 3 Wochen, oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien evaluiert. In dieser Patientenpopulation betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 8.5 Monate (Bereich: 1 Tag bis 39 Monate) und die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit Pembrolizumab waren: Müdigkeit/Erschöpfung (31%), Diarrhö (22%) und Übelkeit (20%). Die Mehrheit der gemeldeten unerwünschten Wirkungen für die Monotherapie waren vom Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten unerwünschten Wirkungen waren immunvermittelte unerwünschte Wirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen. Die Inzidenz immunvermittelter unerwünschter Wirkungen betrug 37% alle Grade und 9% Grad 3–5 für die Pembrolizumab-Monotherapie im adjuvanten Setting und 25% alle Grade und 6% Grad 3–5 im metastasierten Setting. Im adjuvanten Setting wurden keine neuen immunvermittelten unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Unter den insgesamt 351 Patienten, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhielten, traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (AEs) bei 227 Patienten (64.7%) auf, darunter 42 Patienten (12.0%), die behandlungsbedingte AEs der Grade 3-5 erlebten. Drei Patienten (0.9%) verstarben aufgrund eines behandlungsbedingten AE: Myokarditis, Lungenentzündung und Guillain-Barré-Syndrom (jeweils n=1; 0.3%). 23 Patienten (6.6%) brachen die Studienbehandlung aufgrund eines behandlungsbedingten AE ab. Die am häufigsten auftretenden behandlungsbedingten AEs jedes Grades waren Juckreiz (14.5%), Müdigkeit (12.3%) und Durchfall (11.7%). Die am häufigsten auftretenden behandlungsbedingten AEs der Grade 3-5 waren erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Hyperglykämie und Pneumonitis (alle n=3; 0.9%). Immunvermittelte AEs, unabhängig von der Zuordnung zur Studienbehandlung oder der immunbezogenen Beziehung durch den Prüfer, traten bei 69 Patienten (19.7%) auf; 17 Patienten (4.8%) hatten immunvermittelte AEs der Grade 3-5; 10 Patienten (2.8%) brachen aufgrund eines immunvermittelten AE die Behandlung ab. Die am häufigsten auftretenden immunvermittelten AEs waren Hypothyreose (9.7%), Hyperthyreose (4.3%) und Pneumonitis (2.6%). Zwei Patienten (0.6%) hatten immunvermittelte AEs, die zum Tod führten, ohne dass andere beitragende Faktoren vorlagen: Myokarditis und Guillain-Barré-Syndrom (jeweils n=1; 0.3%). Infusionsreaktionen traten bei vier Patienten (1.1%) auf. Es gab keine Infusionsreaktionen der Grade 3-5.

Adverse Events:

Treatment-related adverse events occurred in 64.8% of patients, with the most common being fatigue (14.6%), pruritus (12.9%), diarrhea (12.0%), and asthenia (10.7%). Grade ≥ 3 treatment-related adverse events occurred in 14.6% of patients; the most common grade 3 events were increased gamma-glutamyl transferase (1.7%) and pneumonitis (1.3%), and grade 4 events occurred in three patients (Guillain-Barre syndrome in one, increased alanine aminotransferase in one, and decreased neutrophils and enterocolitis in one). Treatment-related serious adverse events occurred in 7.7% of patients. Treatment-related adverse events led to pembrolizumab discontinuation in 9.4%.

Immune-mediated adverse events or infusion reactions of any grade occurred in 23.2% of patients, with the most common being hypothyroidism, hyperthyroidism, colitis, and pneumonitis. Grade ≥ 3 events occurred in 6.0%; grade 3 events consisted of pneumonitis, severe skin reactions, hepatitis, hyperthyroidism, colitis, type 1 diabetes, Guillain-Barre syndrome, and pancreatitis; grade 4 reactions consisted of Guillain-Barre syndrome and colitis. Immune-mediated adverse events led to treatment discontinuation in 5.2%. Grade 5 pneumonia occurred in one patient; no other fatal treatment-related adverse events were observed.

Medizinische Leitlinien

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Uterine Neoplasms, Version 3.2025

Pembrolizumab is included as a treatment option for patients with recurrent endometrial cancer with MSI-H/dMMR disease that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen in any setting including neoadjuvant or adjuvant therapy. The Panel recommends that recurrent endometrial tumors be tested for MSI-H or dMMR if not done previously.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Gastric Cancer, Version 1.2025

Both pembrolizumab monotherapy and pembrolizumab in combination with fluoropyrimidine and oxaliplatin are recommended as category 2A preferred first-line therapy options for patients with advanced MSI-H/dMMR gastric cancer, independent of PD-L1 expression. Pembrolizumab monotherapy is also a category 2A option useful in certain circumstances for MSI-H/dMMR tumors in second- and subsequent-line.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Small Bowel Adenocarcinoma, Version 3.2025

For both intensive and non-intensive therapy, the checkpoint inhibitors pembrolizumab or nivolumab, with or without ipilimumab, are recommended as initial therapy options for tumors that are dMMR/MSI-H.

Pembrolizumab monotherapy is an NCCN category 2B recommended treatment option for patients with TMB-H (>10 mut/Mb) advanced SBA solid tumors.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Biliary Tract Cancers, Version 1.2025

Pembrolizumab is a useful in certain circumstances first-line or subsequent-line (for progressive disease and with no prior treatment with a checkpoint inhibitor) systemic therapy option for unresectable or metastatic MSI-H, dMMR, or TMB-H (for subsequent-line therapy) BTCs, though the Panel cautions that data to support this recommendation are limited, particularly in the first-line setting.

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Was ist Mikrosatelliteninstabilität bei Krebs?

Zur Bedeutung dieses genetischen Markers bei Tumorerkrankungen

Bei Immuntherapie: Mikrosatelliteninstabile Tumoren sprechen besonders gut auf eine checkpointgerichtete Immuntherapie an. MSI ist daher ein etablierter prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit einer Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Beispiele dafür sind:

- *Für das metastasierte kolorektale Karzinom sind Pembrolizumab sowie das Schema Nivolumab/Ipilimumab ausschließlich für Patienten mit MSI-Tumoren zugelassen.*
- *Beim metastasierten Endometriumkarzinom ist die Zulassung von Dostarlimab auf mikrosatelliteninstabile Tumoren beschränkt.*
- *Mit der Zulassung von Pembrolizumab für solide Tumoren mit MSI erteilte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde 2017 erstmals eine ausschließlich Biomarker-basierte (tumoragnostische) Zulassung eines Krebsmedikaments.*

AWMF

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instablem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen zurzeit keine Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln vor für die Therapie der MSI-H- oder dMMR-Tumore.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der pivotalen Studie wurde bei Patienten, die mit KEYTRUDA behandelt worden waren, ein objektives Ansprechen von 30.8% (95% KI, 25.8% bis 36.2%) festgestellt. Dabei wiesen 27 Patienten (8.4%) ein komplettes Ansprechen, 72 (22.4%) ein partielles Ansprechen und 61 (19.0%) eine stabile Erkrankung auf.

Für die verschiedenen Tumorarten konnten folgende ORR gezeigt werden:

Endometriumkarzinom: 48.5% (95% KI, 36.2% bis 61.0%), Magenkrebs: 31.0% (95% KI, 17.6% bis 47.1%), Dünndarmkrebs: 48.0% (95% KI, 27.8% bis 68.7%), Eierstockkrebs: 33.3% (95% KI, 15.6% bis 55.3%), Gallengangskrebs/biliäre Tumoren: 40.9% (95% KI, 20.7% bis 63.6%), Bauchspeicheldrüsensarkom: 18.2% (95% KI, 5.2% bis 40.3%).

Die ORR bei Patienten mit 1 vorherigen Therapie (126 Patienten) betrug 41.3% (95% KI, 32.6% bis 50.4%), bei 2 und mehr Therapien (184 Patienten) 23.4% (95% KI, 17.5% bis 30.2%). Ohne systemische Therapie vorab betrug die ORR (11 Patienten) 36.4% (95% KI, 10.9% bis 69.2%)

Ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. das Eintreten des Todes wurde bei 231 Patienten (72.0%) registriert. Das mPFS lag bei 3.5 Monaten (95% KI, 2.3 bis 4.2 Monate). PFS-Raten gemäss der Kaplan-Meier-Analyse: 33.9% nach einem Jahr, 27.4% nach zwei Jahren, 24.0% nach den Jahren 3 und 4.

Zum Datenabschnitt waren 180 Patienten (56.1%) verstorben. Das mediane OS betrug 20.1 Monate (95% KI, 14.1 bis 27.1 Monate). OS-Raten gemäss der Kaplan-Meier-Analyse: 58.6% nach einem Jahr, 45.7% nach zwei Jahren, 39.1% sowohl nach drei als auch nach vier Jahren.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 200 mg alle 3 Wochen, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion.

Es wird die Packungsgrösse 2 Durchstechflaschen mit der Dosisstärke 100 mg angeboten.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (30.07.2015)

Keytruda is effective at improving the survival or delaying the worsening of disease in patients with advanced cancers or cancers that have spread or come back or cannot be removed surgically. In some patients, tumours have to produce a certain level of PD-L1 or have to be determined as being MSI-H or dMMR for the medicine to be effective.

Keytruda is also effective in preventing melanoma, NSCLC or kidney cancer from coming back in patients who have had surgery, and improves the outcome in patients with triple-negative breast cancer or NSCLC when given before and after surgery.

The side effects of Keytruda are manageable and are similar to those of various other cancer treatments.

The European Medicines Agency decided that Keytruda's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.

FDA (30.05.2017)

On May 23, 2017, the U.S. Food and Drug Administration granted accelerated approval to pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co.) for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options or with MSI-H or dMMR colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

This is the FDA's first tissue/site-agnostic approval.

The approval was based on data from 149 patients with MSI-H or dMMR cancers enrolled across five uncontrolled, multi-cohort, multi-center, single-arm clinical trials. Ninety patients had colorectal cancer and 59 patients were diagnosed with one of 14 other cancer types. Patients received either pembrolizumab, 200mg every 3 weeks, or pembrolizumab, 10mg/kg every 2 weeks. Treatment continued until unacceptable toxicity, or disease progression that was either symptomatic, rapidly progressive, required urgent intervention, or associated with a decline in performance status. A maximum of 24 months of treatment was administered.

The major efficacy outcome measures were objective response rate (ORR) assessed by blinded independent central radiologists' review according to RECIST 1.1, and response duration. ORR was 39.6% (95% CI: 31.7, 47.9). Responses lasted six months or more for 78% percent of those who responded to pembrolizumab. There were 11 complete responses and 48 partial responses. ORR was similar irrespective of whether patients were diagnosed with CRC (36%) or a different cancer type (46% across the 14 other cancer types).

The identification of MSI-H or dMMR tumor status for the majority of patients (135/149) was prospectively determined using local laboratory-developed, investigational polymerase chain reaction (PCR) tests for MSI-H status or immunohistochemistry (IHC) tests for dMMR. For 14 of the 149 patients, MSI-

H status was determined in a retrospective assessment of 415 patients' tumor samples using a central laboratory-developed PCR test.

The most common adverse reactions to pembrolizumab include fatigue, pruritus, diarrhea, decreased appetite, rash, pyrexia, cough, dyspnea, musculoskeletal pain, constipation, and nausea. Pembrolizumab is associated with immune-mediated side effects, including pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathies, and nephritis.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG (27.10.2022)

Für die Bewertung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

NICE (20.09.2023)

1.1 *Pembrolizumab is recommended as an option for treating tumours with high microsatellite instability (MSI) or mismatch repair (MMR) deficiency in adults with:*

- advanced or recurrent endometrial cancer that has progressed during or after a platinum-based therapy, who cannot have curative surgery or radiotherapy*
- unresectable or metastatic gastric, small intestine or biliary cancer that has progressed during or after 1 therapy*
- colorectal cancer after fluoropyrimidine combination therapy, only if they cannot have nivolumab with ipilimumab.*
- It is only recommended if:*
- pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if the cancer progresses, and*
- the company provides it according to the commercial arrangement.*

SMC (08.12.2023)

ADVICE: *following a full submission*

pembrolizumab (Keytruda®) *is accepted for use within NHSScotland.*

Indication under review:

As monotherapy for adults with microsatellite instability high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in the following settings:

- treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer after previous fluoropyrimidine-based combination therapy.*

As monotherapy for the treatment of the following MSI-H or dMMR tumours in adults with:

- advanced or recurrent endometrial carcinoma, who have disease progression on or following prior treatment with a platinum-containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation;*
- unresectable or metastatic gastric, small intestine, or biliary cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.*

In two phase II, single-arm studies, pembrolizumab demonstrated objective response rates from 34% to 56% in patients with MSI-H or dMMR tumours.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

HAS (20.01.2023)

Key points

Disapproval of reimbursement of KEYTRUDA (pembrolizumab) as monotherapy for the treatment of adult patients with the following MSI-H or dMMR tumours:

- advanced or recurrent endometrial carcinoma, who have disease progression on or following prior treatment with a platinum-containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation;
- unresectable or metastatic gastric, small intestine, or biliary cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.

Therapeutic improvement?

No therapeutic improvement in the care pathway in all assessed indications.

TGA

Based on a review of quality, safety, and efficacy, the TGA approved the registration of Keytruda (pembrolizumab) 100 mg/4 mL, concentrated injection vial, for the following extension of indications or change in dose regime:

[...]

Keytruda (pembrolizumab) is indicated in adult and paediatric patients for the treatment of unresectable or metastatic solid tumours that are MSI-H or dMMR as determined by a validated test, that have progressed following prior treatment and when there are no satisfactory alternative treatment options. This indication was approved via the provisional approval pathway, based on the pooling of data on objective response rate and response duration across multiple different tissue types in a single-arm trial. Sample sizes for individual tissue types were too small to provide data on clinical utility of the MSI-H/dMMR tests for each of the tissue types, individually. The assumption that MSI-H/dMMR-status is predictive of the treatment effect of Keytruda for every tissue type has not been verified. Continued approval for this indication depends on verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

Medizinischer Bedarf

MSI-H/dMMR-Tumore sind durch eine hohe Mutationslast gekennzeichnet, die sie besonders immunogen macht. Patienten mit MSI-H/dMMR-Tumoren zeigen oft eine eingeschränkte Ansprechrate auf konventionelle Chemotherapien, insbesondere in späteren Krankheitsstadien. Pembrolizumab stellt eine Therapieoption mit einem dauerhaften klinischen Nutzen für Patienten mit metastasierten MSI-H/dMMR-nicht-kolorektalen Karzinomen dar, bei denen eine Progression unter einer früheren Behandlung aufgetreten ist.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die angebotene Packung bzw. Dosierung ist zweckmässig. Der Platz der Therapie in der Indikation Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität in der 2. Linie ist ausreichend in der Literatur und Leitlinien beschrieben und empfohlen worden.

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
2 Durchstechflaschen, 100 mg	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

„2L Endometriumkarzinom, Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom oder Gallengangskarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN158
(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung von metastasierten Endometriumkarzinomen, Magenkarzinomen, Dünndarmkarzinomen oder Gallengangskarzinomen mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) bei Erwachsenen, die nach

Standardtherapie progredient sind und für die keine befriedigenden Alternativen in der Behandlung zur Verfügung stehen:

- *ohne vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 4 Wochen*
- *ohne Chemotherapie, targeted Small-Molecule-Therapie oder Radiotherapie 2 Wochen vorher.*

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.15“

- mit Auflagen.

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