



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Änderung der Limitierung von KEYTRUDA 1L Nierenzellkarzinom RCC in Kombination mit Lenvatinib (KISPLYX) per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 02. Mai 2022 die folgende Indikation zugelassen:

„Nierenzellkarzinom (RCC)

KEYTRUDA in Kombination mit Lenvatinib ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

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

Standard of Care (gemäss Gesuchsbeurteilung 2022)

Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)

In der beantragten Indikation wurden bis vor einigen Jahren hauptsächlich Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und die Kombination aus Avastin und Interferon A eingesetzt. Seit einigen Jahren sind vermehrt Immunonkologiekombinationen zugelassen worden, welche seither als Therapiestandard gelten. Zu diesen zählen hauptsächlich Immuncheckpointinhibitoren (PD-1) in Kombinationen mit TKI, aber auch eine Kombination aus zwei Immuncheckpointinhibitoren (PD-1 & CTLA-4).

Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Verschiedene Modelle wurden zur Berechnung und zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Der sogenannte MSKCC oder Motzer Score wurde bei Chemotherapie- und Interferon-behandelten Patienten validiert:

MSKCC (Motzer) Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol / l (> 10 mg / dl)
- LDH > 1,5 des oberen Normwertes

In neueren Studien wird vor allem der **IMDC Score** (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren:

IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IMDC Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) [15]	Überlebensrate nach 2 Jahren [15]
0	günstig	43,2 Monate	63-81%
1 - 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3 - 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%

Die ESMO-Guidelines 2022 haben folgende Therapien empfohlen:

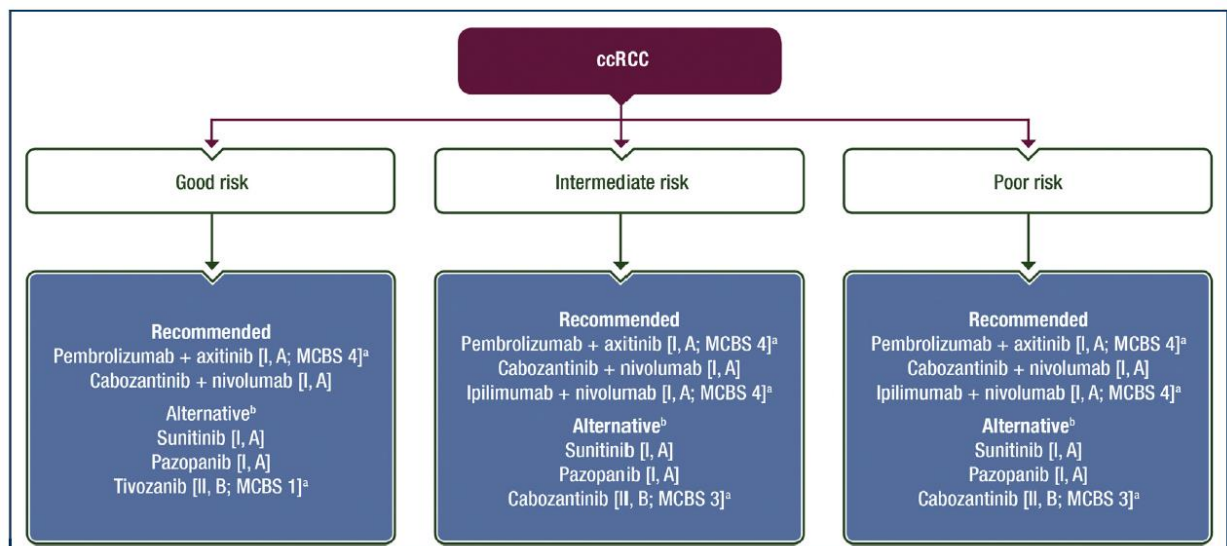


Figure 1. Systemic first-line treatment of ccRCC.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale.

^a ESMO-MCBS scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

^b Where recommended treatment not available or contraindicated.

Die NCCN-Guidelines Version 3.2025 nennen Axitinib + pembrolizumab, Cabozantinib + nivolumab, Lenvatinib + pembrolizumab und Ipilimumab + nivolumab als bevorzugte Therapieoptionen.

Studie 1

**Motzer R et al, Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma, *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1289-1300
NCT02811861**

In dieser randomisierten, dreiarmligen multizentrischen Phase III-Studie wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit zuvor unbehandeltem klarzelligem metastasierendem RCC und mindestens einer messbaren Läsion entsprechend der RECIST-Kriterien 1.1 eingeschlossen, die einen Karnofsky Performance-Status von mindestens 70 aufwiesen (0-100, tiefere Werte bedeuten grössere Beeinträchtigung). Die Patienten hatten einen adäquat kontrollierten Blutdruck mit oder ohne Arzneimitteltherapie und adäquaten Organfunktionen.

Unter anderem galten folgende Ausschlusskriterien:

- Patienten mit systemischer Therapie für RCC
- Patienten mit ZNS-Metastasen
- Aktive Malignitäten innerhalb der letzten 24 Monate
- Vorherige Radiotherapie bis 21 Tage vor Studienbeginn

- Patienten mit anderen Studienarzneimitteln oder die solche weniger als 4 Wochen vor Studienbeginn erhalten haben
- Erhalt eines Lebendvazines weniger als 30 Tage vor Studienbeginn
- Patienten mit Proteinurie
- Prolongation des QTc-Intervals > 480ms
- Gastrointestinale Malabsorption, gastrointestinale Anastomosis oder jegliche andere Konditionen, die einen Effekt auf die Absorption von Lenvatinib, Everolimus und/oder Sunitinib haben könnten
- Blutungen oder thrombotische Störungen mit einem Risiko für eine schwere Hämorrhagie
- Signifikante kardiovaskuläre Beschwerden innerhalb der letzte 6 Monate vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels: Herzinsuffizienz stärker als NYHA II, un stabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Stroke, kardiale Arrhythmien

Es wurden insgesamt 1417 Patienten gescreent, wovon 1069 Patienten in die Studie eingeschlossen und wie folgt randomisiert wurden:

n=355: Lenvatinib 20mg qd plus Pembrolizumab 200mg q3w

n=357: Lenvatinib 18mg qd plus Everolimus 5mg

n=357: Sunitinib 50mg einmal täglich für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause

Als primärer Endpunkt wurde das **Progressionsfreie Überleben**, ermittelt durch ein unabhängiges Komitee, erfasst:

Lenvatinib + Pembrolizumab: 23.9 Monate (95% CI: 20.8-27.7)

Lenvatinib + Everolimus: 14.7 Monate (95% CI: 11.1-16.7)

Sunitinib: 9.2 Monate (95% CI: 6.0-11.0)

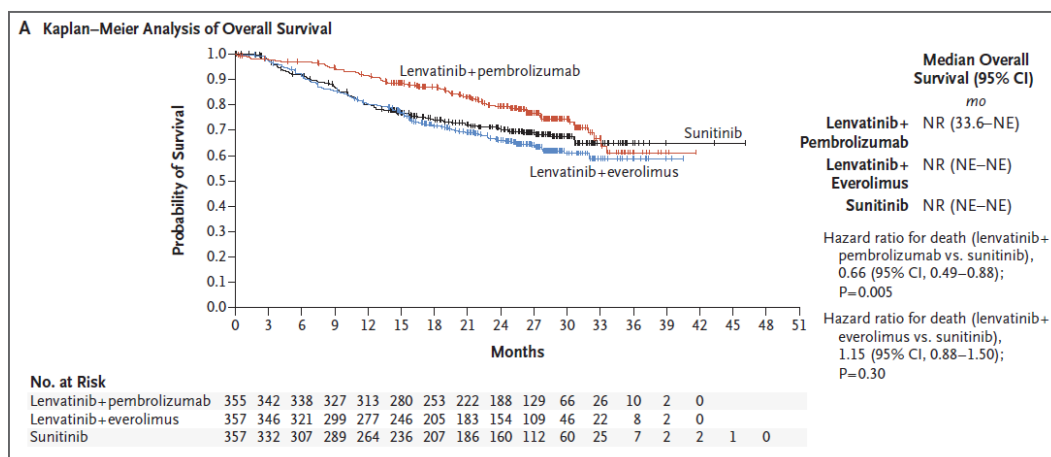
Gegenüber der Sunitinib-Gruppe ergibt sich für die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.39 (95% CI, 0.32-0.49, p<0.001) und war signifikant länger, gegenüber der Sunitinib-Gruppe resultiert gegenüber der Lenvatinib und Everolimus-Gruppe für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.65 (95% CI, 0.53-0.80, p<0.001).

Es wurden diverse sekundäre Endpunkte erhoben (Auswahl):

Overall Survival (OS)

79.2% aller Patienten in der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe waren nach 24 Monaten noch am Leben, ebenso 66.1% der Patienten der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe und 70.4% der Patienten in der Sunitinib-Gruppe.

Das mittlere OS war in keinem der Behandlungsarme erreicht, im Vergleich zu der Sunitinib-Gruppe war das OS in der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe signifikant wesentlich länger (HR für den Tod: 0.66 (95% CI: 0.49-0.88, p=0.005). Das OS in der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe war nicht signifikant länger als das OS in der Sunitinib-Gruppe (HR: 1.15 (95% CI: 0.88-1.50, p=0.30).



Progressionsfreies Überleben (ermittelt durch Studienärzte):

Lenvatinib + Pembrolizumab: 22.1 Monate (95% CI: 17.1-26.9)

Lenvatinib + Everolimus: 14.6 Monate (95% CI: 11.2-18.0)

Sunitinib: 9.5 Monate (95% CI: 7.9-11.1)

Gegenüber der Sunitinib-Gruppe ergibt sich für die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.47 (95% CI, 0.38-0.45), gegenüber der Sunitinib-Gruppe resultiert gegenüber der Lenvatinib und Everolimus-Gruppe für eine Krankheitsprogression oder Tod eine HR von 0.70 (95% CI, 0.57-0.85).

Objective Response (ORR)

Measure	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=355)	Lenvatinib plus Everolimus (N=357)	Sunitinib (N=357)
Objective response (95% CI) — %†	71.0 (66.3–75.7)	53.5 (48.3–58.7)	36.1 (31.2–41.1)
Relative risk vs. sunitinib (95% CI)	1.97 (1.69–2.29)	1.48 (1.26–1.74)	Reference
Best overall response — no. (%)			
Complete response	57 (16.1)	35 (9.8)	15 (4.2)
Partial response	195 (54.9)	156 (43.7)	114 (31.9)
Stable disease	68 (19.2)	120 (33.6)	136 (38.1)
Progressive disease	19 (5.4)	26 (7.3)	50 (14.0)
Unknown or could not be evaluated‡	16 (4.5)	20 (5.6)	42 (11.8)
Median time to response (range) — mo	1.94 (1.41–18.50)	1.91 (1.41–14.36)	1.94 (1.61–16.62)
Median duration of response (95% CI) — mo	25.8 (22.1–27.9)	16.6 (14.6–20.6)	14.6 (9.4–16.7)

* Responses were assessed by an independent review committee with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. Percentages may not total 100 due to rounding.

† Additional details of the statistical analysis and the results of interim analysis 2 (a prespecified interim analysis that had been planned as the final analysis of objective response) are provided in the Supplementary Appendix.

‡ The best overall response was unknown or could not be evaluated for patients who had no baseline or no postbaseline tumor assessments, at least one lesion that could not be evaluated, or early stable disease (occurring <7 weeks after randomization).

OS-Analyse

Robert J. Motzer et al. - Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. JCO 42, 1222-1228(2024).

DOI:10.1200/JCO.23.01569

Die finale, vordefinierte Analyse des Gesamtüberlebens (OS) der offenen Phase-III-Studie CLEAR bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (aRCC) mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten nach der primären Analyse berichtet über die Ergebnisse des Vergleichs von Lenvatinib plus Pembrolizumab mit Sunitinib in der CLEAR-Studie.

Behandlungsnaive Patienten mit RCC wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Lenvatinib (20 mg oral einmal täglich in 21-tägigen Zyklen) plus Pembrolizumab (200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen) oder Sunitinib (50 mg oral einmal täglich [4 Wochen an/2 Wochen aus]) zugewiesen.

Am Stichtag (31. Juli 2022) lag die OS-Hazard-Ratio (HR) bei 0,79 (95% CI, 0,63 bis 0,99). Das mediane OS (95 %-KI) betrug 53,7 Monate (95 %-KI, 48,7 bis nicht abschätzbar [NE]) mit Lenvatinib plus Pembrolizumab gegenüber 54,3 Monaten (95 %-KI, 40,9 bis NE) mit Sunitinib; die 36-Monats-OS-Raten (95 %-KI) lagen bei 66,4 % (95 %-KI, 61,1 bis 71,2) bzw. 60,2 % (95 %-KI, 54,6 bis 65,2).

Der Langzeitverlauf zeigt eine Annäherung der Kurven und ein Crossover bei ca. 50 Monaten. Der finale Cut-off der KEYNOTE-581/CLEAR-Studie vom 31. Juli 2022 war nicht primär statistisch gepowert für die OS-Analyse – aber er war vorgeplant (prespecified) als finale deskriptive Analyse, um Langzeitdaten zu liefern. Die Power-Kalkulation der Studie bezog sich auf die primäre OS-Analyse (Cut-off 28. Aug. 2020).

Das initiale Überlebenssignal (HR = 0,66) aus der gepowerten Zwischenanalyse bleibt relevant für die Zulassung und war statistisch signifikant. In der regulatorischen Bewertung der EMA wurde betont,

dass der frühzeitige OS-Vorteil und die PFS-Verbesserung ausreichend sind – trotz schwächerer finaler OS-Trennung.

Das mediane progressionsfreie Überleben (95 % CI) betrug 23,9 Monate (95 % CI, 20,8 bis 27,7) mit Lenvatinib plus Pembrolizumab und 9,2 Monate (95 % CI, 6,0 bis 11,0) mit Sunitinib (HR, 0,47 [95 % CI, 0,38 bis 0,57]).

Sicherheit

Beinahe alle Patienten jeder Gruppe hatten UAW, die sich während der Studie entwickelten oder schlechter wurden (99.7% sowohl in der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe als auch in der Lenvatinib-Everolimusgruppe und 98.5% in der Sunitinibgruppe). Am häufigsten litten die Patienten unter Diarrhöe. 82.4% der Patienten in der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe, 83.1% der Patienten in der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe und 71.8% der Patienten in der Sunitinib-Gruppe erlitten UAW Grad 3 oder höher. Mehr als 10% der Grad 3 und höhere UAW waren Diarrhöe, Bluthochdruck, erhöhte Lipase-Spiegel und Hypertriglyceridemie.

Insgesamt führten bei 37.2% der Patienten der Lenvatinib-Pembrolizumab-Gruppe zu Therapieabbrüchen aufgrund der UAW (Lenvatinib: 25.6%, Pembrolizumab 28.7%, beide Arzneimittel 13.4%). Dosisreduktionen von Lenvatinib gab es bei 68.8% der Patienten, zu Unterbrechungen kam es in 78.4% der Patienten.

In der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe kam es insgesamt zu 27.0% Therapieabbrüchen, in der Sunitinib-Gruppe bei 14.4%. Dosisreduktionen gab es in der Lenvatinib-Everolimus-Gruppe bei total 73.2%, zu Therapieunterbrechungen kam es insgesamt bei 83.4%. In der Sunitinib-Gruppe erfuhren 50.3% eine Dosisreduktion und 53.8% einen Therapieunterbruch.

Table 3. Adverse Events of Any Cause That Emerged or Worsened during Treatment in at Least 25% of the Patients in Any Treatment Group.*

Event	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=352)		Lenvatinib plus Everolimus (N=355)		Sunitinib (N=340)	
	Any Grade	Grade ≥3†	Any Grade	Grade ≥3†	Any Grade	Grade ≥3†
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any event	351 (99.7)	290 (82.4)	354 (99.7)	295 (83.1)	335 (98.5)	244 (71.8)
Diarrhea	216 (61.4)	34 (9.7)	236 (66.5)	41 (11.5)	168 (49.4)	18 (5.3)
Hypertension	195 (55.4)	97 (27.6)	162 (45.6)	80 (22.5)	141 (41.5)	64 (18.8)
Hypothyroidism‡	166 (47.2)	5 (1.4)	95 (26.8)	2 (0.6)	90 (26.5)	0
Decreased appetite	142 (40.3)	14 (4.0)	144 (40.6)	22 (6.2)	105 (30.9)	5 (1.5)
Fatigue	141 (40.1)	15 (4.3)	149 (42.0)	27 (7.6)	125 (36.8)	15 (4.4)
Nausea	126 (35.8)	9 (2.6)	141 (39.7)	9 (2.5)	113 (33.2)	2 (0.6)
Stomatitis	122 (34.7)	6 (1.7)	169 (47.6)	22 (6.2)	131 (38.5)	7 (2.1)
Dysphonia	105 (29.8)	0	84 (23.7)	2 (0.6)	14 (4.1)	0
Weight decrease	105 (29.8)	28 (8.0)	116 (32.7)	26 (7.3)	31 (9.1)	1 (0.3)
Proteinuria	104 (29.5)	27 (7.7)	121 (34.1)	29 (8.2)	43 (12.6)	10 (2.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	101 (28.7)	14 (4.0)	81 (22.8)	10 (2.8)	127 (37.4)	13 (3.8)
Arthralgia	99 (28.1)	5 (1.4)	76 (21.4)	5 (1.4)	52 (15.3)	1 (0.3)
Rash	96 (27.3)	13 (3.7)	88 (24.8)	1 (0.3)	47 (13.8)	2 (0.6)
Vomiting	92 (26.1)	12 (3.4)	113 (31.8)	10 (2.8)	68 (20.0)	5 (1.5)
Constipation	89 (25.3)	3 (0.9)	73 (20.6)	1 (0.3)	64 (18.8)	0
Dysgeusia	43 (12.2)	1 (0.3)	59 (16.6)	0	95 (27.9)	1 (0.3)

Sicherheit/Verträglichkeit

In der Fachinformation von Keytruda werden folgende UAW mit der Kombination mit Lenvatinib aufgeführt:

‘Die Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib wurde bei 497 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht, die alle 3 Wochen 200 mg Pembrolizumab und einmal täglich 20 mg Lenvatinib erhielten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen Diarrhö (62%), Hypertonie (52%), Müdigkeit/Erschöpfung (47%), Hypothyreose (45%), verminderter Appetit (42%), Übelkeit (40%), Stomatitis (37%), Proteinurie (33%), Dysphonie (33%), Arthralgie (32%), erniedrigtes Gewicht (30%), palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (29%), Husten (27%), Erbrechen (27%), Obstipation (27%), Kopfschmerzen (25%), Hautausschlag (24%) und Abdominalschmerzen (21%). Die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen der Grade 3-5 betrug 84%

für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 72% für Sunitinib allein. Für weitere Informationen zur Sicherheit in Bezug auf Dosisanpassungen siehe Fachinformation von Lenvatinib (Indikation RCC). In der Phase-III-Studie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei 352 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurde über eine Inzidenz von Herzinfarkten in Höhe von 3% berichtet. Bei älteren Patienten wurde ein Trend zu verminderter Verträglichkeit beobachtet. Für weitere Informationen zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Fachinformation von Lenvatinib (Indikation RCC).’

Medizinische Leitlinien

In der Schweiz wurden keine spezifischen Guidelines zur Behandlung des RCC publiziert.

Die S-3-Leitlinien zur Behandlung des RCC wurden im November 2021 publiziert. Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1-). Die Kombination Pembrolizumab mit Lenvatinib wird noch nicht erwähnt.

Von den ESMO-Guidelines wurde am 28. September 2021 ein Update publiziert. Mit diesem Update hat ESMO die Empfehlungen aktualisiert:

Die Therapie richtet sich nach Einteilung aufgrund der IMDC-Kriterien:

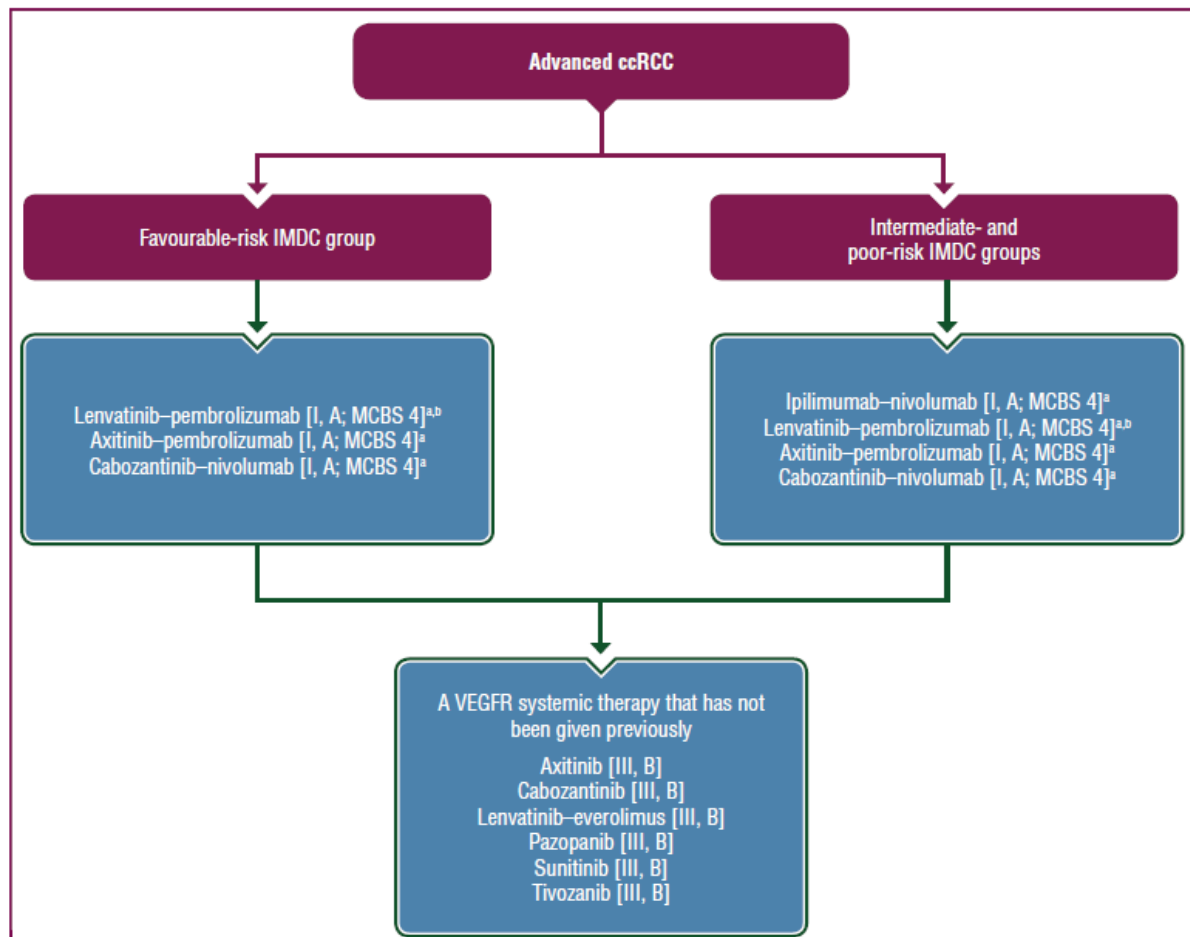


Figure 1. Systemic first- and second-line treatment of ccRCC.

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.

ccRCC, clear cell renal cell cancer; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Scale; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

^a ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA or FDA. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

^b FDA approved; not currently EMA approved.

'Recommendations

First-line treatment of advanced ccRCC: Lenvatinib-pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] is now FDA approved but not EMA approved and joins other VEGFR/VEGFR-1 inhibitor-targeted combinations (Axitinib-pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] or Cabozantinib-nivolumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]) to be recommended for first-line treatment of advanced ccRCC, irrespective of the IMDC risk groups. There is no preferred VEGFR TKI/VEGFR-1 inhibitor combination and indirect comparisons across trials are not recommended [I, D].'

Die NCCN-Guidelines 03.2022 vom 04. November 2021 nennen folgende Therapiealternativen für metastasiertes RCC:

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^c • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 3) • Temezirolimus^e (category 3)

Die NCCN Guidelines Version 3.2025 nennt folgende Therapieoptionen;



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2025
Kidney Cancer

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

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR STAGE IV (M1 OR UNRESECTABLE T4, M0) OR RELAPSED DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^{b,c} (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^{b,d} 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^{1,2,3} • Axitinib (category 2B)
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^{b,c} (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^{b,d} (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B)

Footnotes:

^a Risk Models to Direct Treatment (IMDC criteria or MSKCC Prognostic Model) (KID-E).

^b NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

^c Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^d Nivolumab and hyaluronidase-nvhy is not approved for concurrent use with IV ipilimumab; however, for nivolumab monotherapy, nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

References:

¹ Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-1324.

² Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA, et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer* 2021;127:2204-2212.

³ Bex A. Increasing the evidence for surveillance of metastatic renal cancer. *Cancer* 2021;127:2184-2186.

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

KID-D
4 OF 3

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR STAGE IV
(M1 OR UNRESECTABLE T4, M0)^h OR RELAPSED DISEASE**

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGYⁱ		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial • Cabozantinib • Cabozantinib + nivolumab^{b,c} • Lenvatinib + pembrolizumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib + bevacizumab^g + for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated RCC (HERED-RCC-D) • Everolimus + lenvatinib • Nivolumab^{b,c} • Pembrolizumab^b • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Everolimus + bevacizumab^g • Everolimus • Ipilimumab^b + nivolumab^{b,d} (category 2B)

^b [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^c Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^d Nivolumab and hyaluronidase-nvhy is not approved for concurrent use with IV ipilimumab; however, for nivolumab monotherapy, nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^e An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^f For first-line only.

ⁱ For collecting duct or medullary subtypes, partial responses have been observed with cytotoxic chemotherapy (carboplatin + gemcitabine, carboplatin + paclitaxel, or cisplatin + gemcitabine) and other platinum-based chemotherapies currently used for urothelial carcinomas. Gemcitabine + doxorubicin can also produce responses in renal medullary carcinoma (RMC) (Wilson NR, et al. Clin Genitourin Cancer 2021;19:e401-e408). Oral targeted therapies generally do not produce responses in patients with RMC; erlotinib + bevacizumab can produce responses even in heavily pretreated patients with RMC. Outside of clinical trials, platinum-based chemotherapy regimens should be the preferred first-line therapy for RMC.

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

**KID-D
3 OF 3**

Version 3.2025, 1/09/25 © 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.

Zu beachten ist, dass Swissmedic – im Gegensatz zur FDA und zur EMA –, Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib nur bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil zulassen hat.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der vorgelegten Studie werden die Kombinationen von Lenvatinib mit Pembrolizumab oder Everolimus mit der bisherigen Standardtherapie Sunitinib verglichen. Die Kombination von Lenvatinib-Pembrolizumab konnte bessere PFS-Daten zeigen als Lenvatinib-Everolimus und Sunitinib.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit dem TK-Inhibitor Lenvatinib zeigte in der Studie von Motzer et al. ein mehr als doppelt so langes PFS gegenüber dem bisherigen Standard Sunitinib. Die finale OS-Analyse zeigt ein vergleichbares overall Survival zwischen der Therapie von Pembrolizumab mit Lenvatinib gegenüber der Monotherapie aus Sunitinib. Die neue Kombinationstherapie ist der Monotherapie Sunitinib hinsichtlich des OS nicht überlegen, geht aber mit deutlich mehr Nebenwirkungen einher.

Der Langzeitverlauf zeigt eine Annäherung der OS-Kurven und ein Crossover bei ca. 50 Monaten. Der finale Cut-off der KEYNOTE-581/CLEAR-Studie vom 31. Juli 2022 war nicht primär statistisch gepowert für die OS-Analyse – aber er war vorgeplant (prespecified) als finale deskriptive Analyse, um Langzeitdaten zu liefern. Die Power-Kalkulation der Studie bezog sich auf die primäre OS-Analyse (Cut-off 28. Aug. 2020). Das initiale Überlebenssignal (HR = 0,66) aus der gepowerten Zwischenanalyse bleibt relevant für die Zulassung und war statistisch signifikant. In der regulatorischen Bewertung der EMA wurde betont, dass der frühzeitige OS-Vorteil und die PFS-Verbesserung ausreichend sind – trotz schwächerer finaler OS-Trennung.

In den ESMO- und NCCN-Leitlinien werden die Kombinationen der Immuntherapeutika bereits in der ersten Linie bei ccRCC empfohlen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

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

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

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

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

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

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Die EMA kommt in ihrem Assessment Report vom 14. Oktober 2021 bezüglich Wirksamkeit zu folgendem Schluss:

'In the single pivotal study KEYNOTE-581, the pembrolizumab+lenvatinib combination demonstrated a clinically relevant and statistically significant improvement in PFS per IIR (independent review) compared with sunitinib treatment. Pembrolizumab+lenvatinib also demonstrated a statistically significant improvement in the key secondary endpoints OS and ORR (per IIR) compared to sunitinib. However, OS data are still immature and mOS was not reached in key subgroups even with the updated OS analysis provided during the procedure. Study 307 lacked monotherapy controls, hampering the assessment of contribution of components to the lenvatinib and pembrolizumab combination. Cross-trial comparisons have been provided but evaluation of contribution of lenvatinib, either additive or synergic to pembrolizumab, has limitations due to the fact that 1L therapy in study 307 is being compared with 2L therapy in study 205. Nevertheless, the numerically higher PFS, OS and ORR for lenvatinib and pembrolizumab in study 307 compared with lenvatinib monotherapy (2L) or pembrolizumab (1L) study comparison can be viewed as supportive.

In order to further evaluate the efficacy of Kisplyx in combination with pembrolizumab in the MSKCC favourable prognosis subgroups in first line treatment of adults patients with advanced renal cell carcinoma (RCC), the MAH is recommended to submit the final OS analysis from the E7080-G000-307/KEYNOTE 581 study which is comparing the efficacy and safety of pembrolizumab in combination with lenvatinib and lenvatinib plus everolimus vs. sunitinib monotherapy as a first-Line treatment of patients with advanced RCC.'

Die Sicherheit beurteilt die EMA im gleichen Dokument wie folgt:

'The safety profile of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in patients with renal cancer is overall unfavourable compared with sunitinib; however, the pattern of observed AEs is generally consistent with what would be expected from the addition of the two individual drugs with different, but partly also overlapping toxicity profiles. No new safety signals were identified. The tolerability of the combined regimen appears worse with increasing age.'

FDA

Die neue Indikation wurde am 10. August 2021 im Supplement-102 publiziert. Im entsprechenden Schreiben hat die FDA folgende Ergänzung aufgeführt:

'We remind you of your postmarketing commitment:

4123-1 Provide the final overall survival report and datasets, including results for the favorable risk MSKCC and IMDC risk subgroups, based on the prespecified final number of events for the clinical trial CLEAR, titled "A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma." The report and datasets should include updated overall survival results for all three study arms on the CLEAR trial. The results from this trial may inform product labeling.

The timetable you submitted on July 26, 2021, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Trial Completion: 10/2022

Final Report Submission: 04/2023

Submit clinical protocols to IND 124564 for this product. Submit nonclinical and chemistry, manufacturing, and controls protocols and all postmarketing final reports to this NDA. In addition, under 21 CFR 314.81(b)(2)(vii) and 314.81(b)(2)(viii) you should include a status summary of each commitment in your annual report to this NDA. The status summary should include expected summary completion and final report submission dates, any changes in plans since the last annual report, and, for clinical studies/trials, number of patients entered into each study/trial.'

Beurteilung durch ausländische Institute

IQVIG:

Dossierbewertung A21-163

Version 1.0

Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom)

05.04.2022

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Nice:

Lenvatinib with pembrolizumab is recommended as an option for untreated advanced renal cell carcinoma in adults, only if:

- their disease is intermediate or poor risk as defined in the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium criteria and
- nivolumab with ipilimumab would otherwise be offered and
- the companies provide lenvatinib and pembrolizumab according to the commercial arrangements.

Medizinischer Bedarf

Jedes Jahr erkranken in der Schweiz 990 Menschen neu an Nierenkrebs. Etwa zwei Drittel der Patienten sind Männer. Fast die Hälfte der Erkrankten ist zum Zeitpunkt der Diagnose über 70 Jahre alt.

Zum Zeitpunkt der Diagnose haben etwa zwei Drittel der Patienten mit RCC eine lokale und ein Drittel eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung. Von den initial mit einer lokalen Erkrankung diagnostizierten Patienten entwickeln wiederum ein Drittel langfristig ein fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC. Zwischen 2010 und 2014 starben durchschnittlich 197 Männer und 108 Frauen in der Schweiz an RCC, so dass RCC für 2% aller Krebs-assoziierten Tode in der Schweiz verantwortlich ist. Des Weiteren beträgt die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit RCC in der Schweiz nur etwa 60% (Überlebensraten von 2012). Derzeit verfügbare Erstlinientherapien haben eine erhebliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittenem RCC bewirkt; jedoch beträgt das mediane PFS für all diese First-Line-Behandlungen weniger als 1 Jahr. Somit besteht ein medizinischer Bedarf an neuen, effektiveren Behandlungsmöglichkeiten fürs das Nierenzellkarzinom.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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

- zu SL-Preisen von:

	FAP	PP
Inf. Konz 100mg/4ml, Durchstf 2 Stkl	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.04.2028

„1L fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil von erwachsenen Patienten KN581 (mit Preismodell)

Keytruda in Kombination mit Lenvatinib ist vergütet zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Eine Vergütung von KEYTRUDA kann nur mit dem Kombinationspartner Lenvatinib erfolgen, dessen Limitation die Kombinationstherapie (KEYTRUDA + Lenvatinib) in der Indikation 1L fortgeschrittenes RCC explizit auführt.

Die MSD Merck Sharp & Dohme AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung KEYTRUDA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die MSD Merck Sharp & Dohme AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.18“,

- mit Auflagen.

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