



## (20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

### Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation 1L HER2 negatives Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs in Kombination mit Fluoropyrimidin und platinbasierter Chemotherapie per 1. Juli 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 13. Juni 2024 die folgende Indikation zugelassen:

##### *„Magenkarzinom*

*KEYTRUDA in Kombination mit Fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten HER2- negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Überganges bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS  $\geq 1$  exprimieren (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**

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die altersstandardisierte Inzidenz auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Gruppe von Patientinnen und Patienten hat ein hereditäres Risiko.

Zu den erworbenen Risikofaktoren gehört eine Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut. Die Prognose der Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumortherapie. Trotz einiger Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist die krebsspezifische Mortalität mit 70% sehr hoch.<sup>1</sup>

Fluoropyrimidin/Platin-Doublettenschemata mit Cisplatin oder Oxaliplatin und 5-FU oder Capecitabin sind weltweit die am häufigsten verwendeten 1L-Chemotherapieschemata für Patienten mit metastasiertem Magen/GEJ- Krankheit weltweit.

Vor kurzem wurde die Kombination von Nivolumab mit einer Fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie für die Behandlung von HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des Enddarms und der Speiseröhre, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 5$  zugelassen.

---

<sup>1</sup> [Magenkarzinom — Onkopedia](#)

**Studie 1 – Studie 1 – Sun Young Rha et al. 2023, - Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial - THE LANCET Oncology Volume 24, Issue 11, P1181-1195, November 2023**

Design

multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 1579 Patienten mit HER2-negativem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Überganges (GEJ) unabhängig von der PD-L1 Expression, die zuvor keine systemische Therapie im metastasierenden Setting erhalten hatten und einen ECOG-Performance-Status zwischen 0 oder 1 aufweisen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die innert 2 Jahren der Behandlung eine systemische Therapie erforderte, einer medizinischen Situation, die eine Immunsuppression erforderte, **mit einer Vorbehandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren**; aktiven ZNS-Metastasen und/oder einer karzinomatösen Meningitis; Plattenepithelkarzinom oder undifferenziertem Magenkarzinom.

Intervention

Die Patienten wurden in einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert (1:1); alle Studienmedikamente, ausser orales Capecitabin, wurden als intravenöse Infusion in jedem 3-Wochen-Zyklus verabreicht:

- Pembrolizumab 200 mg, Kombinationschemotherapie nach Wahl des Prüfarztes aus Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag 1 bis 5 (FP) oder Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an Tag 1 bis 14 (CAPOX ) jedes Zyklus für bis zu 35 Zyklen. Pembrolizumab wurde vor der Chemotherapie an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht.
- Placebo, Kombinationschemotherapie nach Wahl des Prüfarztes aus Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 5 FU 800 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag 1 bis 5 (FP) oder Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an Tag 1 für 14 (CAPOX) jedes Zyklus für bis zu bis 35 Zyklen. Placebo wurde vor der Chemotherapie an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Chemotherapie oder Placebo und Chemotherapie wurde fortgeführt bis zur RECIST v1.1-definierten Krankheitsprogression verifiziert durch BICR, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten.

Platin-Chemotherapien konnten entsprechend den lokalen Leitlinien für 6 oder mehr Zyklen verabreicht werden. Die Behandlung war auch nach der gemäss RECIST definierten Krankheitsprogression zulässig, wenn der Patient klinisch stabil war und nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatte. Die mediane Behandlungsdauer der platinbasierten Chemotherapien liegt nicht vor.

Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte alle 6 Wochen. Die zusätzliche sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten PFS, ORR und DOR, beurteilt durch BICR gemäss RECIST v1.1.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11.9 Monate.

Die mediane Dauer der Therapie für die unbehandelte Population betrug 6-7 Monate in der Pembrolizumab-Gruppe und 5-6 Monate in der Placebo-Gruppe. 386 (24 %) von 1572 Teilnehmern, die die Capecitabin plus Oxaliplatin als Chemotherapie erhielten und 104 (7%), die Fluorouracil plus Cisplatin erhielten, setzten entweder Pembrolizumab oder Placebo nach Absetzen der Platin-Chemotherapie im sechsten Chemotherapie-Zyklus fort.

Primärer Endpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war OS

Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression (CPS  $\geq 1$ ), die randomisiert Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, wurde eine statistisch signifikante Verbesserung von OS, PFS und ORR im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie gezeigt.

- Die Anzahl OS-Ereignisse unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie waren 464/618 (75%) versus Chemotherapie 526/617 (85%).
- Das mediane OS für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie betrug 13 Monate (95% KI: 11,6; 14,2) versus 11,4 Monaten (95% KI: 10,5; 12,0) für Placebo in Kombination mit Chemotherapie, HR 0,74 (95% KI: 0,65; 0,8;  $p < 0.0001$ , stratifizierter Log-Rank-Test). (Delta  $\Delta$  1.6 Monate)
- Die OS-Raten nach 12 und 24 Monate unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, betragen 52% bzw. 46% und 30% bzw. 18% im Vergleich zu Chemotherapie.

Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression (CPS  $\geq 10$ ) (35% der Studienpopulation) wurde der grösste Nutzen gezeigt. In dieser Untergruppe führte die Zugabe von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie zu einer Verbesserung des medianen OS von 3,9 Monaten (OS HR 0,65; 95% CI 0,53, 0,79) (medianes OS 15,7 vs. 11,8 Monate), einer Verzögerung des medianen Krankheitsverlaufs (medianes PFS) von 2,5 Monaten (medianes PFS 8,1 vs. 5,6 Monate) und eine Verbesserung der ORR von 17,5 %.

Die Wirksamkeitsanalyse in der Untergruppe der Teilnehmer mit PD-L1 CPS  $< 1$  (21,8% der Studienpopulation) zeigte sich kein signifikanter Vorteil in Bezug auf OS oder PFS für die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab: OS HR 0,92 (95% CI 0,73, 1,17), PFS HR 0,90 (95% CI 0,70, 1,15).

#### Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten PFS, ORR und DOR, beurteilt durch BICR gemäss RECIST v1.1.

- Die Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignissen unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie versus Chemotherapie betrug 443/618 (72%) bzw. 483/617 (78%).
- Das mediane PFS für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie betrug 6,9 Monate (95% KI: 6,0; 7,2) versus 5,6 Monate (95% KI: 5,4; 5,7) für Placebo in Kombination mit Chemotherapie; HR 0,72 (95% KI: 0,63; 0,82;  $p < 0,0001$ , stratifizierter Log-Rank-Test). (Delta  $\Delta$  1.3 Monate)
- Die PFS-Raten nach 12 und 24 Monaten unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, betragen 29% bzw. 18% und 20% bzw. 8% im Vergleich zu Chemotherapie.
- Die ORR betrug 52% (95% KI: 48,1; 56,1) unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie versus 43% (95% KI: 38,7; 46,6) unter Chemotherapie.

Der Prozentsatz der Patienten mit anhaltendem Ansprechen, basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung, nach 12 bzw. 24 Monaten unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie betrug 41% bzw. 26% und 30% bzw. 11% im Vergleich zu 26% bzw. 13% unter Chemotherapie.

#### Wirksamkeit für die Population mit einer PD-L1 Expression zwischen CPS $\geq 1$ und CPS 10

Die Zulassungsinhaberin reicht den EMA EPAR sowie den Parteiöffentlichen Evaluationsbericht der Swissmedic ein und erläutert diese entsprechend.

Dem EPAR sowie dem Clinical Assessment Report lässt sich entnehmen, dass es sich bei der Population mit CPS  $\geq 1$  bis  $< 10$  um rund 43,19% der Gesamtstudienpopulation handelt und die Hazard Ratio (HR, OS) 0.83 (0.70, 0.99) betrug mit einer Spaltung der Kaplan Meyer Kurve kurz nach dem Median (OS) zugunsten der Zusatztherapie mit Pembrolizumab. In dieser Population konnte somit ein gewisser Vorteil gezeigt werden.

#### **Beurteilungen**

##### **EMA<sup>2</sup>**

---

<sup>2</sup> [Keytruda: INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/keytruda)

The largest difference between the prespecified analysis populations with the most meaningful benefit could be observed for the highest PD-L1 expression group CPS  $\geq 10$ , representing 35% of the study population.

In this subgroup, the addition of pembrolizumab to standard chemotherapy led to an improvement of median OS of 3.9 months (OS HR 0.65; 95% CI 0.53, 0.79), a delay in median disease progression (median PFS) of 2.5 months and an improvement of ORR of 17.5%.

Although the magnitude of the improvements is not overwhelming in the overall study population, it could be regarded as clinically meaningful; however, the benefit is driven by participants with higher PD-L1 expression levels, concealing the lack of benefit for patients with low PD-L1 status in the ITT analyses.

Subgroup results in the PD-L1 CPS  $< 10$  population similarly suggest only a modest benefit: OS HR 0.86 [95% 0.75, 0.98] with a late and small separation of KM curves (max. 6% difference in OS rate); PFS HR 0.85 (95% CI 0.74, 0.98). Nonetheless, the CPS  $< 10$  population needs to be seen as a composite of patients with CPS  $< 1$  and patients with PD-L1 CPS  $\geq 1$  to  $< 10$ , and results for the CPS  $\geq 1$  to  $< 10$  population (43% of study population) are considered relevant for the decision on the most appropriate target population.

### HAS<sup>3</sup>

#### Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse intermédiaire (à la date du 3 octobre 2022), le suivi médian des patients dans la population :

- CPS  $\geq 10$  était de 13,3 mois : 15,4 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule ;
- CPS  $\geq 1$  était de 11,9 mois : 13,0 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule ;
- globale était de 12,0 mois : 12,9 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

La supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie a été établie *versus* chimiothérapie seule sur les critères de jugement principaux, la survie globale dans les 3 populations. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ces critères (Tableau 3 et Figure 1).

La différence de médiane de survie globale, dans les populations :

- CPS  $\geq 10$  a été de + 3,9 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie ;
- CPS  $\geq 1$  a été de + 1,6 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie ;
- globale a été de + 1,4 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- un effet faible en valeur absolue dans la population totale et celle avec CPS  $\geq 1$  (population de l'AMM) avec des différences de médianes de survie globale d'environ 1,5 mois,
- un effet semblant essentiellement porté par les malades avec CPS  $\geq 10$  (différence de 3,9 mois en survie globale médiane et de 2,5 mois en survie sans progression), confirmé par un test d'interaction significatif. A noter toutefois, la présence d'une stratification sur le seuil d'expression PD-L1 (CPS  $< 1$  vs CPS  $\geq 1$ ) mais l'absence de stratification sur le seuil CPS 10, ne pouvant écarter un biais de confusion.
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie.
- un profil de tolérance marqué par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie).

### Sicherheit / Verträglichkeit

#### Studie

*The most common grade 3–5 adverse events of any cause were anaemia (95 [12%] of 785 participants in the pembrolizumab group vs 76 [10%] of 787 participants in the placebo group) and decreased neutrophil count (77 [10%] vs 64 [8%]). Serious treatment-related adverse events occurred in*

<sup>3</sup> KEYTRUDA 25mg/ml. ([has-sante.fr](http://has-sante.fr))

184 (23%) participants in the pembrolizumab group and 146 (19%) participants in the placebo group. Treatment-related deaths occurred in eight (1%) participants in the pembrolizumab group and 16 (2%) participants in the placebo group. No new safety signals were identified.

## EMA

The observed incidence of SAEs (45.2 % versus 40.2%), drug-related SAEs (23.4 vs 18.6%) and drug-related Grade 3-5 AEs (59.4% vs 51.1%) was slightly higher for the pembrolizumab chemo combo.

Overall, the safety profile of pembrolizumab in combination with chemotherapy (FP/CAPOX) reflects the established safety profile of the chemotherapy regimens administered and pembrolizumab monotherapy. No new safety concerns have been identified.

## Medizinische Leitlinien

### NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Gastric Cancer, Version 2.2025

Für HER2-negative Patienten wird primär eine Chemotherapie mit von Fluoropyrimidinen (Capecitabin oder 5FU) und Oxaliplatin oder Cisplatin empfohlen. Zusätzlich kann bei einer PD-L1 CPS  $\geq 1$  jeweils noch zusätzlich Pembrolizumab eingesetzt werden.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2025 Gastric Cancer

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

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

#### Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

<p><b>First-Line Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.</li> </ul> <p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 overexpression positive<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and trastuzumab</li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, trastuzumab, and pembrolizumab for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1)<sup>e,f,15-16</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin, and trastuzumab (category 1)<sup>17</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin, trastuzumab, and pembrolizumab for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1)<sup>e,f,15-16</sup></li> </ul> </li> <li>HER2 overexpression negative<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1 for PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>)<sup>e,f,18</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1 for PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>)<sup>e,f,19</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and tislelizumab-jsgf for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1 for PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>)<sup>e,f,20</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and zolbetuximab-clzb for CLDN18.2 positive<sup>c</sup> (category 1)<sup>21,22</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine) and oxaliplatin<sup>23-25</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1 for PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>)<sup>e,f,19</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin, and tislelizumab-jsgf for PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> (category 1 for PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>)<sup>e,f,20</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine) and cisplatin<sup>23,26-28</sup></li> </ul> </li> <li>MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status)<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab<sup>e,f,29-31</sup></li> <li>Dostarlimab-gtxy<sup>e,f,32</sup></li> <li>Nivolumab and ipilimumab<sup>e,f,18</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab<sup>e,f,18</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab<sup>e,f,30,31</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluorouracil<sup>a,9</sup> and irinotecan<sup>h,33</sup></li> <li>Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin<sup>h,34-38</sup></li> <li>Docetaxel with or without cisplatin<sup>h,39-42</sup></li> <li>Fluoropyrimidine<sup>h,27,43,44</sup> (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine)</li> <li>Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil<sup>a,h,45,46</sup></li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entrectinib, larotrectinib, or repotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)<sup>47-49</sup></li> </ul>
--

#### Footnotes on GAST-F (4A of 20)

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

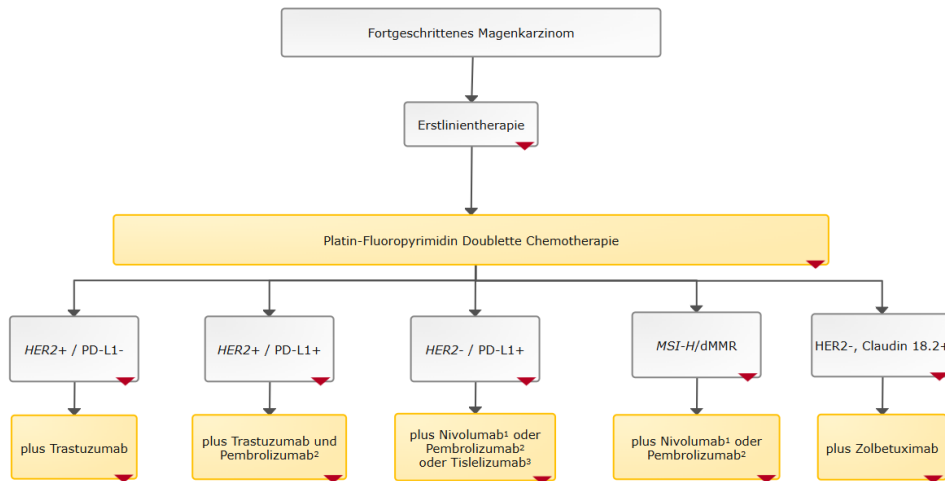
Version 2.2025, 04/04/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

#### Continued References

GAST-F  
4 OF 20

## Onkopedia – Magenkarzinom vom Februar 2025, C16.-<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Magenkarzinom — Onkopedia, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>



Legende:

<sup>1</sup> Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS  $\geq 5$  entsprechend Checkmate-649-Studie;

<sup>2</sup> Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS  $\geq 10$  entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2 negativen und HER2 positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS  $\geq 1$  entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote 011-Studie;

<sup>3</sup> Tislelizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 TAP  $\geq 5\%$ .

### 6.1.4.1.1 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie

#### 6.1.4.1.1.1 Chemotherapie

Standard für die Erstlinienchemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome ist eine Platin–Fluoropyrimidin-Doublette. Oxaliplatin (CAPOX) und Cisplatin (FP) sind vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin.

Fluoropyrimidine können als Infusion (5-FU) oder oral (Capecitabine oder S-1) verabreicht werden.

Orale Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU [38, 41].

Capecitabin ist in Kombination mit einem Platinderivat zugelassen und wurde sowohl mit Cis- als auch mit Oxaliplatin bei Europäern geprüft (CAPOX). S-1 ist in Japan als Standard etabliert und in Europa für palliative Erstlinientherapie in Kombination mit Cisplatin zugelassen.

### ESMO-Guidelines – Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 29 July 2022

#### First-line ChT, targeted therapy and immunotherapy

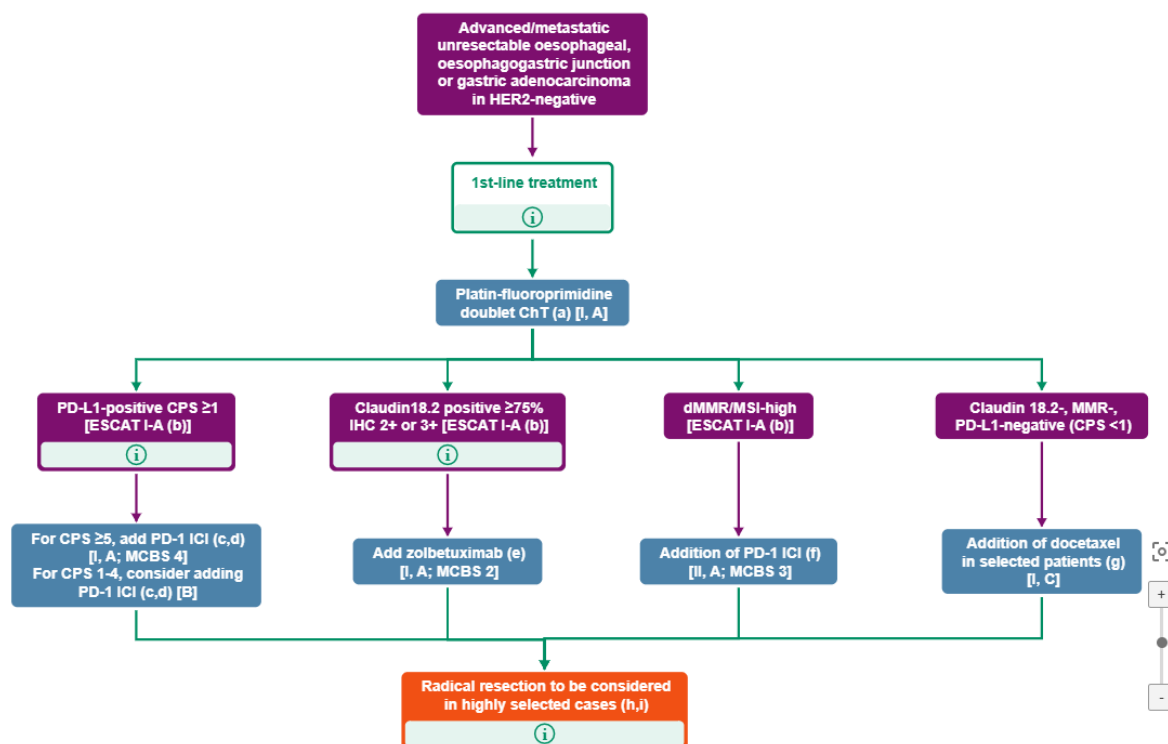
##### ChT.

Standard first-line ChT for gastric cancer is a platinum fluoropyrimidine doublet. Oxaliplatin and cisplatin are the most commonly used platinum drugs, whereas fluoro-pyrimidines may be administered as an infusion (5-FU) or as oral treatment [capecitabine or tegafuregimeracileoteracil (S-1)]. Cisplatin and oxaliplatin were shown to be equally effective in RCTs. S-1 is commonly used in Asian patients.

#### ESMO Gastric Cancer Living Guideline von September 2024<sup>5</sup>

Metastatic disease – First Line nennt bei PD-L1 CPS  $\geq 1$  die Zugabe von Pembrolizumab zu einer Platin-Fluopyrimidin-basierten Chemotherapie. Bei PD-L1 CPS  $\geq 10$  wird die Zugabe von entweder Pembrolizumab und Nivolumab zu einer Platin-Fluopyrimidin-basierten Chemotherapie als First-Line Behandlung bei HER2 negativen Patienten empfohlen.

<sup>5</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/first-line-for-her2-positive>



### First-line Therapy, PD-L1-positive

Pembrolizumab–ChT is approved for AC of stomach and OGJ with PD-L1  $\geq 1$ , based on the results of KEYNOTE-859 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].

- In the PD-L1 CPS  $\geq 1$  population median OS was 13.0 months (95% CI 11.6-14.2) for pembrolizumab–ChT versus 11.4 months (95% CI 10.5-12.0) for placebo–ChT (HR 0.74, 95% CI 0.65-0.84;  $P < 0.0001$ ).
- In the PD-L1 CPS  $\geq 10$  population, median OS was 15.7 months (95% CI 13.8-19.3) with pembrolizumab–ChT versus 11.8 months (95% CI 10.3-12.7) with placebo–ChT (HR 0.65, 95% CI 0.53-0.79;  $P < 0.0001$ ).

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der KEYNOTE-859 wurde die Zugabe von Pembrolizumab mit der Zugabe von Placebo zu einer Standard-Chemotherapie (Fluoropyrimidin und platinbasierte Therapie) verglichen. Direktvergleichende Studien mit aktiven Wirkstoffen liegen dem BAG nicht vor.

### Nivolumab (OPDIVO) wurde von Swissmedic in einer ähnlichen Indikation zugelassen (Check-Mate-649):

«OPDIVO ist in Kombination mit Oxaliplatin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus mit einer PD-L1 Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  Expression indiziert.»

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie konnte in der Population mit PD-L1-Expression CPS  $\geq 1$  (78 % der Studienpopulation), einen Vorteil von Pembrolizumab plus Chemotherapie gegenüber Placebo plus Chemotherapie für den primären Endpunkt OS (medianes OS 13,0 vs. 11,4 Monate, Verbesserung um 1.6 Monate) zeigen.

Die Wirksamkeit zeigte sich auch bei den sekundären Endpunkten PFS (medianes PFS 6.9 vs. 5.6 Monate, Verzögerung des Krankheitsverlaufs um 1.3 Monate) und ORR (52% vs. 43%, Unterschied 9,5%).

Der grösste Nutzen konnte in der PD-L1-Expressionsgruppe CPS  $\geq 10$  beobachtet werden, die 35 % der Studienpopulation ausmachte.

In dieser Untergruppe führte die Zugabe von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie zu einer Verbesserung des medianen OS um 3,9 Monate, einer Verzögerung des medianen Krankheitsverlaufs (medianes PFS) um 2,5 Monate und einer Verbesserung der ORR um 17,5%.

**HAS** hält fest:

- geringer absoluter Effekt in der Gesamtpopulation und der Population mit CPS  $\geq 1$  (Zulassungspopulation) mit Unterschieden im medianen Gesamtüberleben von etwa 1,5 Monaten.
- Der Effekt, scheint hauptsächlich von den Patienten mit CPS  $\geq 10$  getragen zu werden (Unterschied von 3,9 Monaten im medianen Gesamtüberleben und 2,5 Monaten im progressionsfreien Überleben),
- das Fehlen robuster Daten zur Lebensqualität.
- ein Verträglichkeitsprofil, das von immunvermittelten Nebenwirkungen geprägt ist.

Das BAG erachtet die Wirksamkeit für die Population mit einer PD-L1 Expression CPS  $\geq 10$  als erfüllt. Bei der Population mit CPS  $\geq 1$  bis  $< 10$  handelt es sich um rund 43,19% der Gesamtstudienpopulation und die Hazard Ratio betrug (HR, OS) 0.83 (0.70, 0.99) mit einer Spaltung der Kaplan Meyer Kurve kurz nach dem Median (OS) zugunsten der Zusatztherapie mit Pembrolizumab. In dieser Population konnte somit ein gewisser Vorteil gezeigt werden.

### 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**

*Data from the double-blinded study KEYNOTE-859 demonstrated statistically significant improvements in OS, PFS, and ORR for pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in previously untreated participants with advanced HER2 negative gastric or GEJ adenocarcinoma. However, the benefit in the overall study population is driven by participants with higher PD-L1 expression levels.*

*Overall, the safety profile of pembrolizumab in combination with chemotherapy (FP/CAPOX) reflects the established safety profile of the chemotherapy regimens administered and pembrolizumab monotherapy. No new safety concerns have been identified.*

##### **FDA**

*[.]approved pembrolizumab (Keytruda, Merck) with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy for the first-line treatment of adults with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma.*

This review was conducted under Project Orbis, an initiative of the FDA Oncology Center of Excellence. In this review, FDA collaborated with the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), Health Canada, and Switzerland's Swissmedic.

### Beurteilung durch ausländische Institute

#### **IQWiG<sup>6</sup>**

*Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in der Erstlinie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie.*

#### **G-BA<sup>7</sup>:**

*Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

#### **SMC**

*in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1.*

#### **NCPE**

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of pembrolizumab compared with the current standard of care

#### **HAS<sup>8</sup>** (Mis en ligne le 20 mars 2024)

*Le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml, est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les situations autres que celles retenues pour le remboursement.*

*Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à OPDIVO (nivolumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.*

### **Medizinischer Bedarf**

Chemotherapie ist die derzeitige Standard of Care für die Erstlinienbehandlung von lokal fortgeschrittenen und metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinomen des Magens oder des Enddarms (ESMO-Leitlinien 2022)<sup>9</sup>.

Die Prognose im metastasierten Setting ist jedoch nach wie vor schlecht, so dass die Entwicklung neuer Therapien einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf darstellt.<sup>10</sup>

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (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:

<sup>6</sup> [\[A24-02\] Pembrolizumab \(Magenkarzinom HER2-negativ\) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V \(iqwig.de\)](#)

<sup>7</sup> [Beschluss \(g-ba.de\)](#)

<sup>8</sup> [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique \(has-sante.fr\)](#)

<sup>9</sup> [Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ - Annals of Oncology](#)

<sup>10</sup> [Keytruda: INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#)

Befristete Limitierung bis 30.04.2028

**„1L HER2- negatives Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) (in Kombination mit Fluoropyrimidin und platinbasierter Chemotherapie KN859**

*Keytruda in Kombination mit Fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie wird vergütet zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS  $\geq 1$  exprimieren.*

*Wenn unter vorangegangener Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper oder einem anderen Antikörper oder Arzneimittel, der/das spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielt eine Tumorprogression beobachtet wurde, ist eine weitere Vergütung von Pembrolizumab ausgeschlossen. Für Patienten, deren Behandlung vor dem 01.07.2025 begonnen wurde, gilt die zusätzliche Einschränkung in Bezug auf die Tumorprogression nicht.*

*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: 20416.21“,*

- mit Auflagen.

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