



(20416) KEYTRUDA MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung von KEYTRUDA in der Indikation Zervixkarzinom (20416.16) per 01. Januar 2023

1 Zulassung Swissmedic

KEYTRUDA wurde von Swissmedic erstmalig per 22. Februar 2017 mit folgenden Indikationen zugelassen:

„KEYTRUDA kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA behandelt werden.“

KEYTRUDA ist per 1. Januar 2023 von Swissmedic mit folgenden Indikationen zugelassen:

„Melanom

KEYTRUDA kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit vollständig reseziertem Melanom Stadium III (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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

KEYTRUDA in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben.

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

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS $\geq 1\%$ exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA behandelt werden.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Kopf- und Halskarzinom

KEYTRUDA ist in Kombination mit platin- und 5-fluorouracil-(5-FU)-haltiger Chemotherapie indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem, nicht kurativ anzugehendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PD-L1 exprimierendem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC).

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem, nicht kurativ anzugehendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HNSCC, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden und deren Tumore PD-L1 mit einem TPS $\geq 50\%$ exprimieren.

Klassisches Hodgkin Lymphom

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL), bei denen eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) keine Behandlungsoption darstellt (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden primären mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (rrPMBCL) bei Erwachsenen

- mit mindestens 2 Vorbehandlungen, von denen mindestens eine mit Rituximab durchgeführt wurde, und
- die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder einen Rückfall nach Transplantation hatten.

KEYTRUDA ist nicht indiziert zur Behandlung von Patienten mit PMBCL, die eine dringende zytoreduktive Therapie benötigen.

Urothelkarzinom

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden.

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 nicht resezierbarem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin;
- 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»).

Kolorektales Karzinom

KEYTRUDA als Monotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) (siehe Rubrik «Klinische Wirksamkeit»).

Nierenzellkarzinom (RCC)

KEYTRUDA in Kombination mit Axitinib ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (metastasiert oder rezidivierend) bei Erwachsenen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

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»).

Zervixkarzinom

KEYTRUDA, in Kombination mit Platin-Chemotherapie und Paclitaxel, mit oder ohne Bevacizumab, ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die keine vorhergehende systemische Therapie erhalten haben und deren Tumore PD-L1 exprimieren (CPS ≥ 1) (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

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. (Quelle: Fachinformation)

Als Standard-Therapie eines persistierenden, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinoms nennt die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom von Mai 2021 aus Deutschland mit einem Empfehlungsgrad B:

‘Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten.’

Studie 1 - Colombo N et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-67. NCT03635567

In dieser doppelblinden Phase-III-Studie wurden Patientinnen ≥ 18 Jahre mit einem persistenten, rezidivierenden oder metastasierenden Adenokarzinom, adenosquamösen Karzinom oder Plattenepithelkarzinom der Zervix eingeschlossen, die vorgängig nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden und die nicht geeignet waren für eine kurative Therapie. Eine vorgängige Strahlentherapie, inkl. kombinierte Radio-Chemotherapie, war zulässig, sofern diese mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen war und alle damit verbundenen toxischen Wirkungen abgeklungen waren. Die Patientinnen mussten einen ECOG-Performance-Status Score von 0 oder 1 haben, eine messbare Erkrankung entsprechend RESIST Version 1.1 sowie eine neu entnommene Biopsie (bevorzugt) oder eine archivierte Tumorgewebeprobe aus einer bestrahlten Läsion zur Bestimmung des PD-L1-Status zur Verfügung gestellt haben.

Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen, der maximal 72 Stunden alt war. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit aktiven ZNS-Metastasen oder einer karzinomatösen Meningitis, einer weiteren bösartigen Erkrankung, die in den letzten 3 Jahren fortgeschritten ist oder eine aktive Behandlung erfordert hat. Die Diagnose einer Immundefizienz oder einer chronischen Steroid-Therapie (≥ 10 mg Prednison-Äquivalent), eine aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Behandlung erforderte, eine (nicht-infektiöse) Pneumonitis in der Anamnese; eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte, eine bekannte HIV-Infektion, eine Hepatitis B- oder eine aktive Hepatitis C-Infektion in der Anamnese sowie eine aktive Tuberkulose in der Anamnese waren ebenfalls Ausschlusskriterien.

Eine vorherige Therapie mit einem anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit anderen Substanzen, die gegen einen anderen stimulierenden oder co-inhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet sind, führten ebenfalls zu einem Studienausschluss.

Das mediane Alter betrug 51 Jahre (22 bis 82 Jahre), 16% waren ≥ 65 jährig, 58% waren von weisser Hautfarbe, 58% hatten einen ECOG-Performancestatus von 0. In der Verumgruppe hatten 11.4% einen positiven PD-L1-Score von < 1 , 37.3% einen Score von 1 bis < 10 und 51.3% einen PD-L1-Score von ≥ 10 . 63.6% erhielten während der Studie Bevacizumab.

Alle Patientinnen erhielten alle 3 Wochen folgende Therapie:

- Paclitaxel 175 mg/m², Cisplatin 50 mg/m² oder Carboplatin mit einer area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve von 5 (AUC5)
- abhängig vom Studienarzt und Bevacizumab 15 mg/kg KG nach lokaler Praxis oder Ermessen des Studienarztes.

Die Patientinnen wurden 1:1 zu Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen oder Placebo randomisiert.

Auf Ersuchen einer globalen Zulassungsbehörde beschränkte die zweite Protokoll-Änderung (genehmigt am 25. Juni 2019) die Chemotherapie auf 6 Zyklen, obwohl Patienten mit anhaltendem klinischem Nutzen, die eine Chemotherapie ohne inakzeptable Nebenwirkungen erhielten, nach Rücksprache mit dem Sponsor über 6 Zyklen hinaus weiterbehandelt werden konnten.

Eine Stratifizierung erfolgte nach folgenden Kriterien: Metastasierende Erkrankung (ja/nein), Bevacizumab-Einsatz (ja/nein), PD-L1-Score (< 1 vs. 1 bis < 10 vs. ≥ 10).

Die dualen primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS).

Die Studie zeigte in der ITT-Population ein PFS von 10.4 Monaten in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe verglichen mit 8.2 Monaten in der Placebo-Chemotherapiegruppe (HR 0.65, 95% CI 0.53-0.79). Für Patientinnen mit PD-L1 ≥ 1 ein PFS von 10.4 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe verglichen mit 8.2 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR 0.63, 95% CI 0.5-0.77).

Weiter zeigte sich ein signifikant höheres OS für Patientinnen in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber Patientinnen in der Placebo-Gruppe mit einem geschätzten 24 Monats-OS in der ITT-Population von 50.4% in der Pembrolizumab-Gruppe verglichen mit 40.4% in der Placebo-Gruppe (HR 0.67, 95% CI 0.54-0.84). Für Patientinnen mit PD-L1 ≥ 1 zeigte sich ein geschätztes 24 Monats-OS von 53.0% in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe verglichen mit 41.7% in der Placebo-Chemotherapiegruppe (HR 0.64, 95% CI 0.5-0.81).

In keiner der PD-L1-selektierten Population in der Pembrolizumab-Gruppe wurde das mediane OS erreicht, in der ITT-Population betrug das mediane OS 24.4 Monate in der Pembrolizumab-Gruppe, während dieses in der Placebo-Gruppe zwischen 16.3 und 16.5 Monate lag.

Es wurden diverse sekundäre Endpunkte erfasst, wie die Ansprechraten, die Ansprechdauer und der Anteil Patientinnen, die nach 12 Monaten noch am Leben waren ohne Progression.

Für Patientinnen mit CPS ≥ 1 lag die objektive Gesamtansprechrate (ORR) bei 68.1% in der Pembrolizumab-Gruppe verglichen mit 50.2% in der Placebo-Gruppe. Eine komplette Remission (CR) als bestes Therapieansprechen wurde von Patientinnen mit CPS ≥ 1 in 22.7% in der Pembrolizumab Gruppe erreicht verglichen mit 13.1% in der Placebo Gruppe. Die mediane Dauer bei Ansprechen (DOR) betrug für Patientinnen mit CPS ≥ 1 unter Pembrolizumab 18.0 Monate verglichen mit 9.4 Monaten unter Placebo und fiel für Patientinnen mit PD-L1 ≥ 10 mit 21.1% in der Pembrolizumab-Gruppe verglichen mit 9.4% in der Placebo-Gruppe höher aus.

Für Patientinnen mit CPS ≥ 1 betrug das 12 Monats-PFS 45.5% in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 34.1% in der Placebo-Gruppe.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Keynote 826

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 10.0 Monate in der Pembrolizumab-Gruppe und 7.7 Monate in der Placebogruppe.

Grad 3-5 unerwünschte Wirkungen (UAW) traten bei 81.8% (von 307 Patientinnen) in der Pembrolizumab-Gruppe und in 75.1% (von 309 Patientinnen) in der Placebo-Gruppe auf. 49.8% in der Pembrolizumab-Gruppe und 42.4% in der Placebogruppe erlitten eine schwere UAW. Die einzigen schweren UAW, von denen mehr als 5% der Probandinnen betroffen waren, war die febrile Neutropenie

(6.8% vs. 4.2%) und Harnwegsinfektionen (5.2% und 58%). Insgesamt führten in der Verumgruppe 37.5% und 26.5% in der Placebo-Gruppe zu Studienabbrüchen aufgrund von UAW. In jeder Gruppe führten UAW bei 14 Patientinnen zum Tod (4.6% vs. 4.5%), wobei 2 Events in der Verum-Gruppe und 4 Events in der Placebo-Gruppe als therapieassoziiert angesehen wurden. In beiden Gruppen waren Anämie, Alopezie und Nausea die häufigsten UAW. Die häufigsten Grad 3-5 UAW in beiden Gruppen waren Anämie, Neutropenie, reduzierte Neutrophilenzahl und Hypertension. Mit einer Inzidenz von mehr als 10% traten Hypothyroidismus (Pembrolizumab-Gruppe 18.2% vs. Placebo-Gruppe 9.1%) und reduzierte Leukozytenzahl (12.1% vs. 7.1%) auf. Potentiell immunvermittelte UAW traten bei 33.9% in der Pembrolizumab-Gruppe und in 15.2% in der Placebogruppe auf. Eine Patientin in der Pembrolizumab-Gruppe verstarb an einer immunvermittelten UAW (Encephalitis). 13.4% der Patientinnen in der Pembrolizumab-Gruppe und 12.6% in der Placebo-Gruppe hatten Infusionsreaktionen.

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinien Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Mai 2021

Die in diesem Gesuch vorgelegte Studie Keynote-826 wird in der S3-Leitlinie von 2021 noch nicht diskutiert.

Als Standard-Therapie für Patientinnen mit persistierenden, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinomen wird mit Empfehlungsgrad B empfohlen:
‘Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten.’

Weiter ist in diesen S-3-Leitlinien Folgendes erwähnt:

‘Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Linie in Kombination mit Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin/Paclitaxel zugelassen. [...] Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel und Bevacizumab als Standard in der first-line Therapie des persistierenden, rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom. Analog den Daten aus der JCOG0505-Studie kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Rate an Neutropenien und Niereninsuffizienz [447]. [...] Weiter wird ausgeführt, dass in derselben Studie für platinnaive Patientinnen ein Überlebensvorteil der Cisplatin-Kombination mit einem OS von 23.2 Monaten verglichen mit 13.3 Monaten unter der Carboplatin-Kombinationschemotherapie gezeigt werden konnte.

Für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt. [...]

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS) ≥ 1). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der schwer vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate) (s. Kapitel 18.3.5.2) [449].’

ESMO-Guidelines zum Zervix-Karzinom, 2017 (Marth C. et al) mit New eUpdate vom 01. April 2020

Die Therapie mit Pembrolizumab wird noch nicht erwähnt.

Zum Management der metastasierenden Erkrankung macht die ESMO folgende Empfehlungen:

- *Palliative chemotherapy with the aim of relieving symptoms and improving quality of life if the patients has a PS < 2 and no formal contraindications.*
- *Cisplatin-based doublets with topotecan or paclitaxel have demonstrated superiority to cisplatin monotherapy in terms of response rate and PFS.*
- *Paclitaxel and cisplatin combined with bevacizumab is considered the preferred first-line regimen in metastatic or recurrent cervical cancer based on the balance between efficacy and toxicity profile [1, A].*

- *The combination of paclitaxel and carboplatin could be considered an alternative for patients that are not candidates for cisplatin.*
- *For FIGO Stage IA1 patients, conization is recommended as a first diagnostic and curative step for microscopic tumours in the presence of negative margins and the absence of clinical contraindications to surgery. PLND is recommended for patients with LVSI, who have an increased risk of lymph node involvement. Sentinel node biopsy or trachelectomy [II, B] should be considered in some patients.*
- *For FIGO Stage IA2 patients wishing to preserve fertility, cone biopsy or radical trachelectomy with PLND is the standard procedure.*
- *Scientific evidence shows that trachelectomy with pelvic lymphadenectomy is the most appropriate surgical treatment of fertility sparing in patients with tumours measuring < 2 cm in diameter (FIGO Stage IB1 < 2cm) [II, B]. For tumours > 2 cm, NACT followed by conization or trachelectomy may also be a valid choice.*

NCCN-Guidelines (Version 01.2022) vom 26. Oktober 2021

Für das rezidivierende oder metastasierte Zervixkarzinoms (mit folgenden Histologien: Plattenepithelzellkarzinom, Adenokarzinom, adenosquamoses Karzinom) werden als 1. Linientherapie folgende Kombinationstherapien empfohlen:

Bevorzugte Kombinationen - Therapie Regime:

- *Pembrolizumab + Cisplatin/Paclitaxel ± Bevacizumab für PD-L1-positive Tumore*
- *Pembrolizumab + Carboplatin/Paclitaxel ± Bevacizumab für PD-L1-positive Tumore*
- *Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab*
- *Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab*

Bevorzugte Einzelsubstanz – Therapie Regime:

- *Cisplatin*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der vorgelegten Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit der bisherigen first-line Kombinationstherapie verglichen, welche als Vergleichstherapie verwendet wurde. Sowohl das PFS als auch das OS waren in der Pembrolizumab-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe.

Die Sicherheit war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Ein Add-on von Pembrolizumab zur bisherigen Chemotherapie ± Bevacizumab zeigte eine Verlängerung des PFS um ca. 2 Monate und eine Verlängerung des OS von knapp 8 Monaten in der ITT-Population (die OS-Daten der PD-L1-selektierten Populationen liegen noch nicht vor). Dies bei ähnlichen UAW-Spektren.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA bei Erwachsenen beträgt 200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Es wird eine Packung mit zwei Durchstechflaschen à 100 mg angeboten. Mit der 2er Packung ist die Erwachsenenendosis abgedeckt.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

Im EPAR mit letztem Update vom 06. Dezember 2022 publizierte die Behörde folgende Zusammenfassung:

Zervixkarzinom

KEYTRUDA verabreicht in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten ist auch bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs wirksam, der nach einer früheren Behandlung wieder aufgetreten ist oder sich ausgebreitet hat und die positiv auf das PDL-1-Protein getestet wurden.

Patientinnen, die KEYTRUDA zusammen mit einer Chemotherapie mit oder ohne ein anderes Krebsmedikament namens Bevacizumab erhielten, lebten im Durchschnitt 10,4 Monate, ohne dass sich ihre Krankheit verschlimmerte (273 Patientinnen), verglichen mit 8,2 Monaten bei Patientinnen, die nur eine Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab erhielten (275 Patientinnen). Darüber hinaus zeigen erste Daten aus der Studie, dass Patienten, die KEYTRUDA erhielten, länger lebten als diejenigen, die es nicht erhielten.

Im Assessment Report, welcher am 24. März 2022 publiziert wurde, fasst die Behörde die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit so zusammen:

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

KEYNOTE-826 study showed statistically significant improvement in PFS at the interim analysis in all the primary populations analysed (all-comers, CPS \geq 1 and CPS \geq 10), together with statistically significant and clinically relevant improvement in OS with the addition of pembrolizumab to platinum/paclitaxel chemotherapy +/- bevacizumab as first line treatment of persistent, recurrent or metastatic cervical cancer patients not amenable to curative treatment. This was supported by improvement in ORR and DOR. However, no benefit is seen in the small PD-L1 negative subgroup, in whom the addition of pembrolizumab to standard treatment does not appear justified. As a result, per CHMP request, the indication was restricted to CPS \geq 1 population.

[...]

2.5.2. Conclusions on clinical safety

Pembrolizumab as add-on to chemotherapy with/without bevacizumab impaired the overall toxicity of the backbone therapy with an increased frequency of adverse events than previously reported in other indications for which pembrolizumab+chemotherapy was licenced. The safety profile of the experimental treatment used in study KEYNOTE-826 reflected the established toxicity of the individual components of the drug combination. No new safety signals emerged. AEOI were more frequent than previously registered in other chemotherapy/pembrolizumab associations, mainly with the concomitant use of bevacizumab. As expected, an age-dependent reduction in tolerability was observed

FDA, 13. Oktober 2021

On October 13, 2021, the Food and Drug Administration approved pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck) in combination with chemotherapy, with or without bevacizumab, for patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer whose tumors express PD-L1 (CPS \geq 1), as determined by an FDA-approved test.

FDA also granted regular approval to pembrolizumab as a single agent for patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy whose tumors express PD-L1 (CPS \geq 1) as determined by an FDA-approved test. In June 2018, FDA had granted accelerated approval to this indication with the companion diagnostic, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako North America Inc.).

KEYNOTE-826 (NCT03635567), a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, examined pembrolizumab with paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and carboplatin, with or without bevacizumab. The trial enrolled 617 patients with persistent, recurrent, or first-line metastatic cervical cancer who had not been treated with chemotherapy. Patients were enrolled irrespective of PD-L1 expression status. Patients were randomized (1:1) to one of two treatment groups: pembrolizumab 200 mg plus chemotherapy with or without bevacizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab. Pembrolizumab was continued until disease progression, unacceptable toxicity, or 24 months of treatment. [...]

The recommended pembrolizumab dose is 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months.

View full prescribing information for KEYTRUDA.

This review was conducted under Project Orbis, an initiative of the FDA Oncology Center of Excellence. Project Orbis provides a framework for concurrent submission and review of oncology drugs among international partners. For this review, FDA collaborated with the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), Health Canada, and Switzerland's Swissmedic. The application reviews are ongoing at the other regulatory agencies.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG, Nutzenbewertung publiziert am 02. November 2022:

Auszug aus der Nutzenbewertung vom 28.10.2022:

Insgesamt erhielt in der Studie KEYNOTE 826 mindestens 15,5 % der relevanten Teilpopulation entgegen der Empfehlung der S3-Leitlinie eine Kombinationschemotherapie mit Carboplatin anstelle von Cisplatin. Die aus dieser Abweichung von den Leitlinienempfehlungen resultierende Unsicherheit wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 berücksichtigt. [...] Die in der Studie KEYNOTE 826 eingesetzten Vergleichstherapien stellen relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Allerdings decken die eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen (gemäß Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) im Anwendungsgebiet ab. Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 826 ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab für die Patientinnen, für die Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Behandlungsoption darstellt. [...]

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen beim Einsatz von Bevacizumab und Cisplatin reduziert. Auf Basis der Studie KEYNOTE 826 können daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ist das Ergebnis der Dossierbewertung:

- *Erstlinien-Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen*
- *Erstlinien-Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Zusatznutzen nicht belegt*

NCPE, Rapid Review outcome (HA ID: 22041) publiziert am 06. Juli 2022:

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

HAS, hat am 14.09.2022 Folgendes publiziert:

Compte-tenu :

- *de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et chimiothérapie (sel de platine, paclitaxel) ± bevacizumab par rapport à la chimiothérapie seule, notamment en termes de :*
 - o *survie sans progression (gain de 2,2 mois ; HR = 0,62 ; IC95% : [0,50 ; 0,77])*
 - o *survie globale avec une médiane non atteinte dans le groupe pembrolizumab versus 16,3 mois (HR = 0,64 ([0,50 ; 0,81])).*
- *Un profil de tolérance déjà connu du KEYTRUDA (pembrolizumab) avec des incidences d'EI proches entre les deux groupes de traitement ;*

Et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS≥1.

Medizinischer Bedarf

Das Zervixkarzinom ist das vierthäufigste Karzinom der Frau. Der Inzidenz von 258 Neuerkrankungen pro Jahr stehen 73 Todesfälle pro Jahr gegenüber (Krebsliga Schweiz). Ein Zervixkarzinom wird oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt.

Die häufigste Ursache des Zervixkarzinoms ist eine HPV-Infektion. Seit Anfang der 2000er Jahre wird in der Schweiz die HPV-Impfung für alle Mädchen im Alter von 11-14 Jahren und als 'Nachholimpfung' für junge Frauen von 15-19 Jahren empfohlen. Für junge Frauen von 20- 26 Jahren sowie für Jungen und Männer im Alter von 11- 26 Jahren wird die HPV-Impfung als ergänzende Impfung empfohlen. Dennoch besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf für eine wirksame und gut verträgliche Therapie des Zervixkarzinoms.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit einer Dosierung von 200 mg pro Zyklus für erwachsene Patientinnen ist die angebotene Packungsgrösse à 2x 100 mg zweckmässig. Die Zulassung von KEYTRUDA in der Indikation Zervixkarzinom in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab wurde im Rahmen des Project Orbis zugelassen. Die finalen Studienergebnisse liegen noch nicht vor, Swissmedic hat entsprechende Auflagen verfügt. Der Platz in der Therapie ist noch nicht abschliessend bekannt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit (zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag) offengelegt werden.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg/4 ml, 1 Vial	Fr. 2'203.84	Fr. 2'478.55
Flüssigkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg/4 ml, 2 Vial	Fr. 4'407.68	Fr. 4'763.85

- mit einer Limitierung:

„Für alle vergütungspflichtigen Indikationen gilt:

*Vor Therapiebeginn muss für alle vergütungspflichtigen Indikationen eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. **Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (20416.XX) zu enthalten.***

Die Dosierung beträgt maximal 200mg alle drei Wochen.

Die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen beträgt 35 sofern nicht anders festgelegt. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Falls KEYTRUDA in einer bestimmten Indikation in erster Linie vergütet wurde und es unter KEYTRUDA-Therapie nach kurzzeitigem Ansprechen zu einer Progression kam, soll KEYTRUDA in derselben Indikation in nachfolgenden Therapielinien nicht mehr vergütet werden.

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L NSCLC (Monotherapie) KN024

(mit Preismodell)

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

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen beträgt 35. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.01

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L nicht-plattenepitheliales NSCLC (in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) KN189

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ist zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK- Typ haben und

– eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben UND

– innerhalb der vergangenen 6 Monate keine Radiotherapie der Lunge mit > 30 Gy erhalten hatten.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.02

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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

(mit Preismodell)

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

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.03

Befristete Limitation bis 31.12.2024

2L NSCLC (Monotherapie) KN010

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L 1 exprimieren.

Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA behandelt werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.04

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Melanom (Monotherapie) KN006

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.05

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Melanom adjuvant (Monotherapie) KN054

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit regionaler Lymphknotenbeteiligung und Lymphknotenmetastasen >1 mm und ohne locoregionalen Rückfall nach vollständiger Resektion bei Patienten ohne vorangegangene systemische Therapie zur Behandlung des Melanoms. Die Vergütung ist eingeschränkt auf folgende Stadien:

nach AJCC 7th edition: Stadium IIIA (T3-4a N1a/N2a), IIIB (T2-4b N1a/N2a, T1-4a N1b/N2b) und IIIC (ohne in-transit Metastasen und ohne (Mikro-)Satelliten)

nach AJCC 8th edition: soweit keine (Mikro-)Satelliten oder in-transit-Metastasen vorliegen bei Stadium IIIB, IIIC, IIID.

Die adjuvante Therapie mit KEYTRUDA soll innerhalb von 15 Wochen nach Resektion erfolgen.

Die Patienten sollten bis zu einem Rückfall der Erkrankung behandelt werden, jedoch beträgt die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen 18.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.06

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Urothelkarzinom (Monotherapie) KN045

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die innerhalb der letzten 24 Monate mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelt wurden. Patienten, deren platinbasierte Therapie länger als 24 Monate zurückliegt, sollen vor Beginn einer Behandlung mit KEYTRUDA erneut in erster Linie platinbasiert behandelt werden, erst bei erneuter Progression auf diese Therapie innerhalb von 24 Monaten soll in der 2. Linie mit der Therapie von KEYTRUDA begonnen werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.07

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L Plattenepithelkarziom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) (in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-haltiger Chemotherapie) KN048

(mit Preismodell)

KEYTRUDA in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-haltiger Chemotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten PD-L1 exprimierenden Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) (ausgenommen nasopharyngeale Karzinome) bei Erwachsenen ohne vorgängige systemische Therapie für die rezidivierende, nicht kurativ anzugehende, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.08

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Vorbehandelte Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich nach platinbasierter Chemotherapie (HNSCC) (Monotherapie) KN040

(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx bei Erwachsenen, die bei nicht kurativ anzugehender Erkrankung mit Platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden und deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.09

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei erwachsenen Patienten KN204

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL), falls eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) keine Behandlungsoption darstellt

- entweder bei Patienten mit zumindest zwei vorherigen Behandlungen
- oder bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht einsetzbar ist oder nachweislich nicht vertragen wird.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.10

Befristete Limitation bis 31.12.2024

Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei pädiatrischen Patienten KN051

(mit Preismodell)

Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 50 kg wird eine Packung KEYTRUDA 2 Durchstechflaschen pro 2 Behandlungszyklen vergütet.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.11

Befristete Limitation bis 31.12.2024

3L Primäres mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom (rrPMBCL) (Monotherapie) KN170

(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden primären mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (rrPMBCL) bei Erwachsenen

– mit mindestens 2 Vorbehandlungen, von denen mindestens eine mit Rituximab durchgeführt wurde UND

– die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder einen Rückfall nach Transplantation hatten.

Nicht zur Behandlung von Patienten mit PMBCL, die eine dringende zytoreduktive Therapie benötigen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.12

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN177

(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR). KEYTRUDA darf nicht vergütet werden, wenn bis zu 4 Wochen vor Therapiebeginn eine Strahlentherapie eingesetzt wurde.
Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.13

Befristete Limitation bis 31.12.2024

2L nicht resezierbares metastasiertes kolorektales Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Monotherapie) KN164
(mit Preismodell)

KEYTRUDA als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten kolorektalen Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei Erwachsenen
- ohne vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 2 Wochen
- ohne Chemotherapie, targeted Smallmolecule-Therapie oder Radiotherapie 2 Wochen vorher.
Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.14

Befristete Limitation bis 31.12.2024

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 Smallmolecule-Therapie oder Radiotherapie 2 Wochen vorher.
Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.15

Befristete Limitation bis 31.12.2024

1L Persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom (in Kombination mit Platin-Chemotherapie und Paclitaxel, mit oder ohne Bevacizumab) KN826
(mit Preismodell)
KEYTRUDA in Kombination mit Platin-Chemotherapie und Paclitaxel, mit oder ohne Bevacizumab, zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die keine vorhergehende systemische Therapie erhalten haben und deren Tumore PD-L1 exprimieren (CPS ≥ 1).
Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.16

Für Behandlungen in Indikationen mit Preismodell erstattet die Zulassungsinhaberin nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, eine Rückvergütung pro nachweislich verabreichter Packung KEYTRUDA (1 bzw. 2 Vials) zurück. Es gelten die zum Verabreichungszeitpunkt aktuellen Preise und Prozentsätze. Für die Beantragung dieser Rückerstattungen ist vom Krankenversicherer mit jeder Rückvergütungsforderung der jeweilige Indikationscode (20416.XX) zwingend bekanntzugeben. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll zeitnah zur Verabreichung erfolgen.”,

- mit Auflagen.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2024.