

## Factsheet PD-L1 Biomarker und KEYTRUDA® (Stand August 2017)

Der Einsatz von Biomarkern gewinnt in der Onkologie an Bedeutung, da sie es erlauben, Patienten individueller und gezielter zu behandeln. Biomarker sind ein Schlüsselement für eine personalisierte Medizin.<sup>1</sup>

### Biomarker im Allgemeinen

Unter Biomarker wird ein biologisches Molekül verstanden, das Informationen zu biologischen Prozessen, Krankheitsprozessen oder zum Ansprechen auf eine therapeutische Intervention vermittelt. Ein Biomarker kann auf Basis von Blut-, Urin-, Stuhl- oder Gewebeproben oder Proben von anderen Körperflüssigkeiten evaluiert werden.<sup>1</sup>

Biomarker lassen sich zu verschiedenen Zwecken einsetzen: Gewisse Biomarker dienen dazu, diejenigen Patienten zu identifizieren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf eine bestimmte Therapie ansprechen (sogenannte prädiktive Biomarker). Mit anderen Biomarkern lässt sich das Risiko eines Menschen, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken, beurteilen. Darüber hinaus können Biomarker auch Informationen über den Therapieverlauf, Nebenwirkungen und Resistenzen vermitteln.<sup>1</sup>

### PD-L1 Biomarker im Besonderen

KEYTRUDA® ist eine Anti-PD1-Therapie mit einem prospektiven Biomarker für Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Beim Biomarker handelt es sich um das Protein PD-L1, das von Tumorzellen exprimiert werden kann. Ziel ist es, anhand des Biomarker-Tests diejenigen Patienten zu identifizieren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von einer Therapie mit KEYTRUDA® profitieren können.

### Hintergrund: PD-1 Signalweg und Wirkungsweise KEYTRUDA®

- Der Rezeptor PD-1 bzw. dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 spielen bei der Wirkungsweise von Anti-PD-1 Therapien eine Schlüsselrolle.
- PD-1 ist ein Immun-Checkpoint-Rezeptor auf T-Lymphozyten, der deren Aktivität 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.<sup>2</sup>

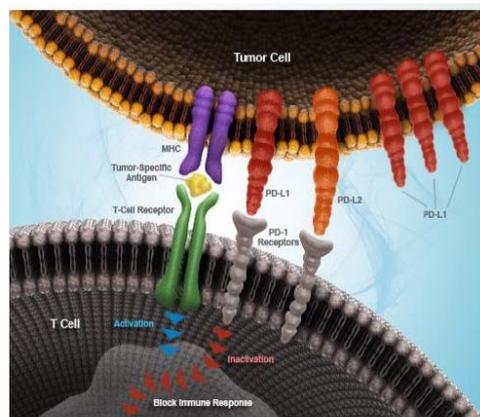


Illustration PD-1 Signalweg<sup>3,4,5</sup>

- KEYTRUDA® ist ein hochaffiner Antikörper gegen PD-1, der den PD-1-Signalweg einschliesslich der Liganden PD-L1 und PD-L2 auf antigen-präsentierenden 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.<sup>2</sup>

## Relevanz und Eckwerte des Biomarkers PD-L1

- Mit dem Biomarker-Test werden diejenigen Tumorzellen identifiziert, die PD-L1 auf der Zelloberfläche exprimieren. Der prozentuale Anteil PD-L1 exprimierender Zellen im untersuchten Tumorgewebe ergibt den sogenannten „Tumor proportion score (TPS)“<sup>6</sup>.
- Basierend auf den KEYNOTE-010-Daten steht KEYTRUDA<sup>®</sup> gemäss Swissmedic Zulassung als Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem, metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie allen PD-L1 positiven Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS  $\geq 1\%$  exprimieren, zur Verfügung.<sup>7</sup> Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit KEYTRUDA<sup>®</sup> behandelt werden.  
In dieser Studie exprimierten 66% der untersuchten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC das PD-L1 auf den Tumorzellen – d.h. rund 7 von 10 Patienten waren PD-L1 positiv.<sup>7</sup>
- Basierend auf den KEYNOTE-024-Daten steht KEYTRUDA<sup>®</sup> gemäss Swissmedic Zulassung als Erstlinientherapie beim metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) allen PD-L1 positiven erwachsenen Patienten mit einem TPS von  $\geq 50\%$ , die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben, zur Verfügung.<sup>8</sup>  
In dieser Studie zeigten 30% der untersuchten Patientenpopulation mit metastasiertem NSCLC eine hohe PD-L1-Expression (TPS  $\geq 50\%$ ) auf den Tumorzellen“.<sup>8</sup>
- Die Höhe der PD-L1 Expression ist entscheidend für die Wahl der Therapieoption. Sie gibt an, ob ein Patient mit metastasiertem NSCLC von KEYTRUDA<sup>®</sup> profitieren könnte.

## Durchführung und Vergütung des PD-L1 Biomarker-Tests

- Der PD-L1 Test ist eine so genannte Companion Diagnostic (eine therapiebegleitende Diagnostik). Es handelt sich um einen immunohistochemischen Test (IHC), welcher im pathologischen Labor durchgeführt werden kann.
- Der Test benötigt keine zusätzliche Gewebeentnahme, sondern kann als Teil der Routinediagnostik aus standardmässig entnommenen Gewebeproben beim NSCLC durchgeführt werden.
- Der Test wird über den entsprechenden bestehenden TarMed Code für immunohistochemische Tests von der Grundversicherung (OKP) vergütet.

## Literatur

1. Bücheler M, Brüggjenjürgen B, Willich S. Personalised medicine in Europe - Enhancing patient access to pharmaceutical drug-diagnostic companion products. EPAMED, The European personalised medicine association, White Paper, Patient Access Study November 2014, p1-51.  
<http://www.epemed.org/online/www/content2/104/107/910/pagecontent2/4339/791/ENG/EpemedWhitePaperNOV14.pdf> (letzter Zugriff am 01.08.2017)
2. KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) Fachinformation [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) oder [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). Stand der Information April 2017
3. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677–704.
4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264.
5. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):467–477.
6. Garon et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2015

7. Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial; Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
8. Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823–1833.

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf bei der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

#### **Kurz-Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab)**

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation publiziert auf der Homepage von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) oder [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Zusammensetzung: Pembrolizumab, Hilfsstoffe (Pulver): L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (hergestellt aus genetisch verändertem Mais), Hilfsstoffe (Konzentrat): L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (hergestellt aus genetisch verändertem Mais), Wasser.

Indikationen: (1) zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen; (2) 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. (3) 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. Dosierung/Behandlungsdauer: (1) 200mg bei zuvor nicht mit Chemotherapie behandeltem NSCLC. (2) 2 mg/kg bei zuvor mit Chemotherapie behandeltem NSCLC oder bei Melanom. KEYTRUDA® wird alle 3 Wochen und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten werden bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen behandelt. Für die Behandlung von NSCLC mit KEYTRUDA® sollten die Patienten eine positive PD-L1 Expression aufweisen, die durch einen für KEYTRUDA® validierten Test bestätigt wurde.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Vorsichtsmassnahmen: Bei Patienten, die Pembrolizumab erhielten, sind immunvermittelte unerwünschte Wirkungen wie Pneumonitis (einschliesslich tödlicher Fälle), Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Hypophysitis und schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) aufgetreten. In klinischen Studien waren die meisten immunvermittelten unerwünschten Wirkungen reversibel und durch Aussetzen von Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Massnahmen behandelbar. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger kann die Kortikosteroidbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat ausgeschlichen werden. Die Behandlung mit Pembrolizumab wird wieder aufgenommen, wenn die unerwünschte Wirkung nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung auf Grad 1 oder weniger verbleibt. Beim Auftreten einer weiteren Episode einer schweren unerwünschten Wirkung ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten müssen auf Symptome einer Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Hypophysitis (einschliesslich Hypopituitarismus und sekundäre Nebenniereninsuffizienz) und schwere Hautreaktionen überwacht werden und andere mögliche Ursachen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf Pneumonitis ist eine Abklärung mittels radiographischer Verfahren erforderlich. Veränderungen von Leber- und Nierenfunktion müssen überwacht werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Wirkung sollte die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrochen werden und eine Gabe von Kortikosteroiden erfolgen. Verabreichung von Kortikosteroiden bei Grad 2 oder höheren Ereignissen einer Pneumonitis, Kolitis und Nephritis (Initialdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder entsprechendes Wirkstoffäquivalent, gefolgt von einer Ausschleichphase). Bei Hepatitis Grad 2 Ereignissen Verabreichung von Kortikosteroiden Initialdosis von 0,5-1 mg/kg/Tag und bei Grad 3 oder höheren Ereignissen 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder entsprechendes Wirkstoffäquivalent gefolgt von einer Ausschleichphase sowie – in Abhängigkeit von der Grössenordnung der Leberenzymhöhungen – Aus- oder Absetzen von Pembrolizumab. Aussetzen von Pembrolizumab bei mässiger (Grad 2) Pneumonitis, Nephritis und Hypophysitis und bei mässiger (Grad 2) oder schwerer (Grad 3) Kolitis. Definitives Absetzen von Pembrolizumab bei schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) oder wiederkehrender mässiger (Grad 2) Pneumonitis, bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Kolitis und bei schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nephritis. Aussetzen oder endgültiges Absetzen von Pembrolizumab bei schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis. Weiter wurde bei Patienten unter Pembrolizumab das Auftreten von Typ-1-Diabetes mellitus, einschliesslich diabetischer Ketoazidose, gemeldet. Die Patienten müssen auf Hyperglykämie oder andere Symptome von Diabetes überwacht werden. Verabreichung von Insulin bei Typ-1-Diabetes mellitus und Aussetzen von Pembrolizumab bei schwerer Hyperglykämie bis die metabolische Kontrolle erreicht ist. Bei Patienten unter Pembrolizumab wurde das Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen gemeldet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten, daher müssen die Patienten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, regelmässig während der Behandlung sowie bei entsprechender klinischer Indikation) und klinische Symptome von Schilddrüsenfunktionsstörungen überwacht werden. Die Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbruch und ohne Kortikosteroide mittels einer Substitutionstherapie kontrolliert werden. Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Aussetzen oder endgültiges Absetzen von Pembrolizumab bei schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Hyperthyreose. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Endokrinopathie, bei der eine Verbesserung auf Grad 2 oder tiefer erreicht wurde und die durch Hormonsubstitution unter Kontrolle ist, kann die Weiterführung der Pembrolizumab Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bei Anzeichen oder Symptomen von Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen und der Patient in die spezialisierte Pflege zur Beurteilung und Behandlung zu überweisen. Sollten sich SJS oder TEN bestätigen, ist KEYTRUDA® endgültig abzusetzen. Die folgenden zusätzlichen klinisch relevanten, immunvermittelten unerwünschten Wirkungen wurden bei Patienten berichtet, die Pembrolizumab erhielten: Uveitis, Myositis, Guillain-Barré Syndrom und Pankreatitis. Es wurde über schwere infusionsbedingte Reaktionen berichtet. Während der Schwangerschaft darf Pembrolizumab nicht verabreicht werden, es sei denn die Behandlung mit Pembrolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden werden, muss – unter Abwägung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Pembrolizumab für die Mutter – entweder abgestillt oder Pembrolizumab abgesetzt werden. Interaktionen: Es wurden keine formalen Interaktionsstudien durchgeführt. Es sind jedoch keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen zu erwarten. Unerwünschte Wirkungen: Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, Arthralgie, Müdigkeit. Häufig: Anämie, infusionsbedingte Reaktionen, Hyperthyreose, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Dysgeusie, trockene Augen, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Kolitis, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, schwere Hautreaktionen, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Ekzem, Myositis, muskuloskelettale Schmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthritis, Asthenie, Ödeme, Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, erhöhte Werte von ALT/AST/alkalischer Phosphatase/Kreatinin im Blut. Gelegentlich: Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Eosinophilie, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes mellitus, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Schlaflosigkeit, Epilepsie, Lethargie, periphere Neuropathie, Uveitis, Hypertonie, Pankreatitis, Hepatitis, Lichenoid Keratose, Psoriasis, Alopezie, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Änderungen der Haarfarbe, Papeln, Tendosynovitis, Nephritis, erhöhte Werte von Amylase/Bilirubin im Blut, Hyperkalzämie. Selten: Immunthrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, Dünndarmperforation, Erythema nodosum, Stevens-Johnson Syndrom. Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse. Packung: KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Kategorie A, SL. Zulassungsinhaber: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, Luzern, Schweiz. Stand der Information: April 2017.

© 2017 MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Alle Rechte vorbehalten.  
ONCO-1223439-0002