



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung von KEYTRUDA in der Indikation Melanom adjuvant per 1. April 2019

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. April 2019 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 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 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.

Klassisches Hodgkin Lymphom

KEYTRUDA ist indiziert zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden klassischen Hodgkin Lymphoms (rrcHL) bei Erwachsenen mit mindestens 3 Vorbehandlungen.

Urothelkarzinom

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1 - KEYNOTE-054

Eggermont AMM et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma, in: N Engl J Med. 2018 May 10; 378(19): 1789-1801

Design

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei 1019 erwachsenen Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIA (Lymphknotenmetastasen >1mm), IIIB oder IIIC gemäss AJCC 7. Ausgabe wurde Pembrolizumab versus Placebo im (späten) adjuvanten Setting verglichen (=Part 1 der Studie). Die meisten der eingeschlossenen Patienten befanden sich im Stadium IIIB gemäss AJCC 7. Ausgabe.

In Part 2 der laufenden Studie, der nicht Bestandteil der vorliegenden Einreichung ist, wurde ein Crossover oder eine Re-Challenge mit Pembrolizumab nach einem ersten Rückfall (first recurrence) untersucht, wobei Pembrolizumab über einen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht werden kann.

Intervention

Pembrolizumab-Arm (N=514):

- ▶ Pembrolizumab 200mg alle drei Wochen, während maximal 1 Jahr (max. 18 Dosen) oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Auftreten unzumutbarer Toxizität

Placebo-Arm (N=505):

- ▶ Placebo alle drei Wochen, während maximal 1 Jahr (max. 18 Dosen) oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Bei Rückfall war ein Crossover oder eine wiederholte Behandlung mit Pembrolizumab erlaubt.

Stratifizierung

- ◆ Stadium: IIIA (bei Stage N1a mindestens 1 Mikrometastase > 1mm im grössten Durchmesser) vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC ≥ 4 positive Lymphknoten gemäss AJCC 7. Ausgabe
- ◆ Geographische Region (Nordamerika, europäische Länder, Australien und andere Länder)

Einschlusskriterien

Eingeschlossene Patienten hatten ein kutanes Melanom mit regionalen Lymphknotenmetastasen, im Stadium IIIA

(bei Stage N1a mindestens 1 Mikrometastase > 1mm im grössten Durchmesser, die Anzahl Patienten mit Stadium IIIA (>1mm Metastase) wurde auf 20% begrenzt, gemäss Assessment Report EMA: „The stage IIIA patients population was capped at 20% in order to prevent dilution of the patient population with those not at high risk for recurrence“.

oder Stadium IIIB oder Stadium IIIC (ohne vorhandene – in der Vergangenheit oder aktuell – in-transit-Metastasen oder Satelliten) gemäss AJCC 7. Ausgabe.

Die Patienten mussten sich innerhalb von 13 Wochen vor Behandlungsbeginn einer Lymphknoten-Dissektion (komplette Lymphadenektomie) und, falls indiziert, einer Radiotherapie unterzogen haben. Weiter durften die Patienten keine vorangegangene Melanom-Therapie erhalten haben ausser Chirurgie der primären Melanom-Läsionen oder vorgängige Behandlung mit Interferon bei dickem primärem Melanom (thick primary melanoma) ohne Evidenz von Lymphknotenbefall.

Ausschlusskriterien

Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, oder mit einem mukosalen Melanom oder Melanom des Auges waren von der Studie ausgeschlossen. Ebenso waren Patienten mit einem loco-regionalen relapse, Fernmetastasen und klinischer Evidenz von Hirnmetastasen ausgeschlossen. Patienten mit vorgängiger Behandlung mit CTLA4-Antikörpern oder PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren oder PD-L2-Inhibitoren und/oder einem ECOG PS > 1 waren von der Studie ausgeschlossen.

Baseline-Charakteristika (nicht abschliessend)

- medianes Alter 54 Jahre (25% waren 65 Jahre oder älter)
- ECOG-Performance Status (PS) von 0 (94%) und 1 (6%).
- 16% der Patienten im Stadium IIIA gemäss AJCC 7. Ausgabe
46% der Patienten im Stadium IIIB gemäss AJCC 7. Ausgabe
18% der Patienten im Stadium IIIC (1-3 positive Lymphknoten) gemäss AJCC 7. Ausgabe
20% der Patienten im Stadium IIIC (≥ 4 positive Lymphknoten) gemäss AJCC 7. Ausgabe
- 50% hatten eine BRAF-V600-Mutation und 44% der Patienten hatten den BRAF-Wildtyp
- PD-L1 Expression wurde retrospektiv getestet: 84% der Patienten hatten ein PD-L1-positives Melanom (PD-L1 Expression in $\geq 1\%$ der tumor- und tumorassoziierten Immunzellen).

Primärer Endpunkt

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das durch den Prüfarzt beurteilte rezidivfreie Überleben (recurrence free survival, [RFS]) in der Gesamtpopulation (ITT-Population) und in der Population mit PD-L1 positiven Tumoren ($>1\%$), wobei RFS definiert wurde als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des ersten Rezidivs (lokale, regionale oder Fernmetastasen) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat. RFS in der Population mit PD-L1 positiven Tumoren wird getestet, wenn die Resultate in der ITT-Population signifikant sind.

Sekundäre Endpunkte (nicht abschliessend)

- Distant Metastases-free Survival (DMFS) in der ITT-Population
- Distant Metastases-free Survival (DMFS) in der Population mit PD-L1 positiven Tumoren
- Overall Survival (OS) in der ITT-Population (Verfolgung bis 10 Jahre)
- Overall Survival (OS) in der Population mit PD-L1 positiven Tumoren (Verfolgung bis 10 Jahre)

Statistik

Hierarchische Testanlage: bei statistisch signifikanten Unterschieden im primären Endpunkt (RFS in der Gesamtpopulation (ITT-Population) und in der Population mit PD-L1-positiven Tumoren ($>1\%$)) wird danach zuerst auf statistisch signifikante Unterschiede im DMFS (sekundärer Endpunkt) und danach auf statistisch signifikante Unterschiede im OS (sekundärer Endpunkt) getestet.

Geplant war 1 Interimsanalyse (Prüfung auf Superiorität von Pembrolizumab versus Placebo in Bezug auf eine RFS-Verbesserung in der ITT-Population) nach rund 330 RFS-Events. Die finale RFS-Analyse wird unmittelbar nach der Interimsanalyse durchgeführt, wenn Superiorität in der Interimsanalyse gezeigt werden kann. Andernfalls wird die finale Analyse durchgeführt, wenn 409 RFS-Event beobachtet werden (wenn also Superiorität nicht beansprucht werden kann). Die Resultate zur Interimsanalyse entsprechen vorliegend den Resultaten der finalen RFS-Analyse, da Superiorität festgestellt werden konnte (vgl. Resultate weiter unten).

Die untenstehenden Studienresultate beinhalten lediglich die Daten zum primären Endpunkt RFS, weil die minimale Anzahl Events, welche zur Analyse der Endpunkte DMFS und OS gebraucht werden, zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (2. Oktober 2017) nicht erreicht wurden: nur 263 DMFS-Events (98 (=19.1%) für Pembrolizumab, 165 (=32.7%) für Placebo) und 60 OS-Events (25 (=4.9%) für Pembrolizumab, 35 (=6.9%) für Placebo) wurden beobachtet. Deshalb läuft die KEYNOTE-Studie weiter bis die gemäss Protokoll geforderte minimale Anzahl Events erreicht wird zur Analyse.

Resultate

In der Studie wurde – basierend auf der ersten Interimsanalyse (Datenschnitt per 2. Oktober 2017) und einem medianen Follow-up von 15 Monaten – im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich RFS (primärer Endpunkt) bei Patienten im Pembrolizumab-Arm gezeigt:

Die Hazard Ratio (HR) bezogen auf das RFS bei Patienten, die mit 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen behandelt wurden, versus mit Placebo behandelte Patienten betrug 0.57 (98% Konfidenzintervall (KI): 0.43 – 0.74; $P < 0.0001$) zum Zeitpunkt der Primäranalyse. Eine spätere Analyse (updated analysis +7 Monate, also nach einem follow-up von 21.6 Monaten, zweiter Datenschnitt per 2. Mai 2018) ergab eine HR bezogen auf RFS von 0.56 (98% KI: 0.44 – 0.72; $P < 0.0001$). Bei Patienten im Pembrolizumab-Arm wurde das mediane RFS nicht erreicht; bei Patienten im Placebo-Arm lag es bei 20.4 Monaten (95% KI: 16.2 – NR).

Die RFS-Raten bei 12 Monate lagen bei 75.4% (95% KI: 71.3 – 78.9) bei Patienten im Pembrolizumab-Arm versus 61.0% (95% KI: 56.5 – 65.1) bei Patienten im Placebo-Arm.

Bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren (N=853) lag die RFS-Rate bei 12 Monaten bei 77.1% (95% KI: 72.7 – 80.9) bei Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei 62.6% (95% KI: 57.7 – 67.0) bei Patienten im Placebo-Arm (HR 0.54 [95% KI: 0.42 – 0.69]; P<0.0001).

Die RFS-Raten bei 18 Monate lagen bei 72% (95% KI: 66.8 – 75.4) bei Patienten im Pembrolizumab-Arm versus 54% (95% KI: 47.9 – 58.2) bei Patienten im Placebo-Arm.

351 Patienten hatten einen ersten Rückfall oder starben: Davon waren 135 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 216 Patienten im Placebo-Arm betroffen. 78 Patienten (15.2%) im Pembrolizumab-Arm entwickelten Fernmetastasen (allein oder kombiniert mit lokoregionalem Rückfall) verglichen mit 138 Patienten (27.3%) im Placebo-Arm. Neu festgestellte primäre Melanome wurden in der Primäranalyse nicht als RFS-Event gezählt. 19 Patienten (7 im Pembrolizumab-Arm, 12 im Placebo-Arm) hatten ein neues primäres Melanom.

Die mediane Anzahl Dosen/Applikationen lag gemäss Publikation bei 18. Das mediane Follow-up betrug in der Publikation 15.1 Monate. Ungefähr die Hälfte der Patienten beendeten die adjuvante Therapie in beiden Armen.

Bezogen auf den BRAF-Mutationsstatus zeigte sich folgendes Bild:

In der Gesamtpopulation traten im Pembrolizumab-Arm 135/514 Events (26.3%) vs im Placebo-Arm 216/505 Events (42.8%) mit einer HR von 0.57 (95% KI: 0.43 – 0.74) auf.

Bei Vorliegen eines BRAF-Wildtyp traten Events bei 69/233 im Pembrolizumab-Arm vs 97/214 im Placebo-Arm (HR 0.61, 95%KI: 0.41-0.92) auf.

Mit V600E oder V600K Mutation traten Events bei 59/210 im Pembrolizumab-Arm vs 105/231 im Placebo-Arm (HR 0.56, 95% KI: 0.37-0.85) auf.

Der BRAF-Status von 131 Patienten war missing.

Angaben zu den sekundären Endpunkten liegen noch nicht vor.

Der Schweizer Fachinformation lässt sich Folgendes entnehmen:

In Keynote-054 wurden die Patienten gemäss den Kriterien des AJCC, 7. Ausgabe, eingeschlossen und eine RFS Subgruppenanalyse wurde nach Vorliegen der RFS Studienergebnisse gemäss den Kriterien des AJCC, 8. Ausgabe, durchgeführt. In der Gesamtpopulation mit reseziertem Melanom Stadium III gemäss AJCC, 7. Ausgabe, zeigte sich bei den Patienten im Pembrolizumab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich RFS im Vergleich zu Placebo. Das Stadium IIIA-Melanom gemäss AJCC 8. Ausgabe identifiziert eine Patientenpopulation mit einer besseren Prognose im Vergleich zu Stadium IIIA gemäss AJCC, 7. Ausgabe. Nach Klassifikation gemäss AJCC, 8. Ausgabe, wurden insgesamt 82 Patienten als Stadium IIIA eingestuft; davon waren 42 im Pembrolizumab-Arm und 40 im Placebo-Arm; mit insgesamt 13 RFS Ereignissen; 6 im Pembrolizumab-Arm und 7 im Placebo-Arm. Zum Zeitpunkt der RFS-Analyse standen zu Patienten mit Stadium IIIA gemäss AJCC, 8. Ausgabe, nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

Gemäss Assessment Report der EMA beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach AJCC 7. Ausgabe und nach AJCC 8. Ausgabe für die verschiedenen (Sub-)Stadien:

Stadium	AJCC 7.Ausgabe (2009)	AJCC 8.Ausgabe (2017)
IIIA	78% T1-4a/N1a/M0 T1-4a/N2a/M0	93% T1a/b-T2a/N1a or N2a/M0
IIIB	59% T1-4b/N1a/M0 T1-4b/N2a/M0 T1-4a/N1b/M0 T1-4a/N2b/M0 T1-4a/N2c/M0	83% T0/N1b or N1c/M0 T1a/b-T2a/N1b/c or N2b/M0 T2b/T3a/N1a-N2b/M0
IIIC	40% T1-4b/N1b/M0 T1-4a/N2b/M0 T1-4a/N2c/M0 Any T/N3/M0	69% T0/N2b, N2c, N3b or N3c/M0 T1a-T3a/N2c or N3a/b/c/M0 T3b/T4a/Any N≥N1/M0 T4b/N1a-N2c/M0
IIID		32% T4b/N3a/b/c/M0

RFS nach Stadium AJCC 7th edition (cut-off Datum 2 Mai 2018)

Stage (AJCC 7 th edition)	Anzahl Patienten	Anzahl RFS events (%)	Hazard Ratio (95% KI)
Stage IIIA (> 1 mm)	Pembro 80 Placebo 80	10 (12.5) 23 (28.7)	0.38 (0.14, 1.01)
Stage IIIB	Pembro 237 placebo 230	69 (29.1) 106 (46.1)	0.57 (0.38, 0.84)
Stage IIIC (1-3 LN+)	Pembro 95 Placebo 93	32 (33.7) 51 (54.8)	0.53 (0.29, 0.94)
Stage IIIC (≥4 LN+)	Pembro 102 Placebo 102	47 (46.1) 66 (64.7)	0.64 (0.39, 1.05)

RFS nach Stadium by AJCC 8th edition (cut-off Datum 2 Mai 2018)

Stage (AJCC 8 th edition)	Anzahl Patienten	Anzahl RFS events (%)	Hazard Ratio (99% KI)
Stage IIIA	Pembro 42 Placebo 40	6 (14.3) 7 (17.5)	0.84 (0.20, 3.54)
Stage IIIB	Pembro 163 Placebo 190	43 (26.4) 78 (41.1)	0.59 (0.36, 0.96)
Stage IIIC	Pembro 267 Placebo 239	87 (32.6) 141 (59.0)	0.45 (0.32, 0.64)
Stage IIID	Pembro 20 Placebo 18	11 (55.0) 13 (72.2)	0.69 (0.24, 1.98)

Betrachtet man die Subgruppen nach Stadium (nach AJCC 8. Ausgabe), so lässt sich für höhere Stadien der Erkrankung einen grösseren RFS-Vorteil erkennen (abgesehen von Stadium IIID).

Mit der neuen Klassifizierung nach AJCC 8. Ausgabe haben die Stadien IIIA, IIIB und IIIC nach AJCC 8. Ausgabe eine wesentlich bessere Prognose als nach Einteilung nach AJCC 7. Ausgabe. Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 8. Ausgabe haben eine sehr gute Prognose. Inwiefern eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab bei diesen Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 8. Ausgabe einen Nutzen bringt, ist derzeit unklar.

Sicherheit / Verträglichkeit

Patienten ≥ 75 Jahre wiesen eine bedeutende Zunahme von Grad 3-4 Ereignissen und schwerwiegenden Ereignissen auf. Im Vergleich zum bereits bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab sind u.a. Diarrhoen, Asthenie, Kopfschmerzen, Atemnot, erhöhte ALT (Alanin Aminotransferase), Hypothyreose, Hypertonie, erniedrigtes Gewicht, Hyperthyreose, Thyreoiditis und Hypophysitis, häufiger (höhere Inzidenz als in der Vergangenheit beobachtet) in der Keynote-054 Studie aufgetreten.

Gastrointestinale Ereignisse, welche auf Pembrolizumab zurückgeführt werden konnten, sind häufiger bei Frauen aufgetreten. Seltene Fälle von Myotoxizität (z.B. Myositis, einschliesslich letaler Verläufe) wurden unter Pembrolizumab berichtet.

Adverse Events jeglichen Grades, welche mit der Studie assoziiert wurden, traten im Pembrolizumab-Arm bei 396 Patienten (77.8%) und im Placebo-Arm bei 332 Patienten (66.1%) auf.

Adverse Events Grad 3-5 wurden bei 14.7% der Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei 3.4% im Placebo-Arm berichtet (Kolitis und Typ-1-Diabetes traten am häufigsten in dieser Kategorie auf). Im Pembrolizumab-Arm ereignete sich ein behandlungsbezogener Todesfall bedingt durch Myositis. Arzneimittelbezogene SAEs (serious adverse events) traten bei 13% im Pembrolizumab-Arm auf und bei 1.2% im Placebo-Arm (Kolitis und Pneumonitis traten am häufigsten auf). Bei den arzneimittelbezogenen unerwünschten Wirkungen waren endokrine Störungen vorherrschend.

13.8% der Patienten (N=70) im Pembrolizumab-Arm stoppten die Therapie wegen Adverse Events (13% davon drug-related) verglichen mit 2.2% (N=11) im Placebo-Arm (1.6% davon drug-related).

Immune-related adverse events jeglichen Grades traten bei 190 (37.3%) der Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei 45 Patienten (9.0%) im Placebo-Arm auf. Eine höhere Inzidenz an endokrinen Störungen traten im Pembrolizumab-Arm (23.4%) verglichen mit dem Placebo-Arm (5%) auf.

Grad 3 und 4 immune-related adverse events schlossen Colitis (2% vs. 0.2%), Hypophysitis oder Hypopituitarismus (0.6% versus 0%) und Diabetes Typ 1 (1.0% versus 0%) ein.

Medizinische Leitlinien

NCCN

For stage IIIA (sentinel node positive) / IIIB / IIIC / IIID adjuvant treatment as follows:

- ◆ Nivolumab OR
- ◆ Pembrolizumab OR
- ◆ Dabrafenib/Trametinib for patient with BRAF V600E/K-activating mutation with sentinel-node-positive disease at high risk (those with ulcerated primary and/or SLN metastasis > 1mm) OR
- ◆ Observation

In patients with very-low-risk stage IIIA disease (non-ulcerated primary, SLN (sentinel lymph node) metastases < 1mm), the toxicity of adjuvant therapy may outweigh the benefit.

*Nivolumab has shown a clinically significant improvement in RFS compared to high-dose ipilimumab, but its impact on OS has not yet been reported. Pembrolizumab has shown a clinically significant improvement in RFS compared to placebo, but its impact on OS **has not yet been reported**.*

Adjuvant dabrafenib/trametinib and pembrolizumab are category 1 options for patients with AJCC 7th Edition stage IIIA with SLN metastasis > 1mm or stage IIIB/C disease. Adjuvant nivolumab is a category 1 option for patients with AJCC 7th Edition stage IIIB/C disease.

Randomized clinical trials testing adjuvant anti-PD-1 therapy included patients with sentinel node-positive disease at high risk: those with ulcerated primary (nivolumab, pembrolizumab) or an SLN metastasis > 1mm (pembrolizumab).

All patients in the clinical trials studying adjuvant anti-PD-1 or adjuvant dabrafenib/trametinib were required to undergo CLND (complete lymph node dissection) prior to randomization. In the setting of two prospective trials demonstrating that CLND has no impact on DSS or OS, it is unclear whether CLND should be a factor in the decision to use either adjuvant therapy in sentinel node positive patients.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Dem BAG ist nicht bekannt, dass es direktvergleichende Studien zwischen der vergütungspflichtigen Nivolumab-Monotherapie versus Pembrolizumab-Monotherapie im adjuvanten Setting gibt. Indirekte Vergleiche sind mit äusserster Vorsicht zu interpretieren, zumal sich die Studienpopulationen unterscheiden: in der Zulassungsstudie von Nivolumab wurden im Gegensatz zur Zulassungsstudie von Pembrolizumab keine Patienten im Stadium IIIA gemäss AJCC 7. Ausgabe eingeschlossen, jedoch befanden sich 19% der eingeschlossenen Patienten im Stadium IV. Leider mangelt es im (späteren) adjuvanten Setting an OS-Daten, so dass noch keine abschliessenden Aussagen zum längerfristigen Benefit möglich sind. Ebenso ist unklar, welche Subgruppe an Patienten basierend auf welchen Kriterien / Biomarkern am ehesten von einer adjuvanten Therapie profitieren.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Bei einem noch relativ kurzen medianen Follow-up (zum Zeitpunkt der Publikation der KEYNOTE-054 Studie 15 Monate) konnte eine Hazard Ratio in Bezug auf das RFS (Surrogatendpunkt) von 0.57 (statistisch signifikant) zum Zeitpunkt der Primäranalyse (nach 12 Monate) gezeigt werden. Das mediane RFS wurde im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht, bei Patienten im Placebo-Arm lag es bei 20.4 Monaten. Welche Patienten in welchem Stadium am ehesten von einer adjuvanten Therapie mit Keytruda profitieren können, ist noch nicht abschliessend beurteilbar. Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 8. Ausgabe haben per se eine sehr gute Prognose: Das 5-Jahresüberleben liegt bei 93%. Zusätzlich zum bereits bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab sind u.a. Diarrhoen, Asthenie, Kopfschmerzen, Atemnot, erhöhte ALT, Hypothyreose, Hypertonie, erniedrigtes Gewicht, Hyperthyreose, Thyreoiditis und Hypophysitis häufiger in der Keynote-054 Studie aufgetreten. Bei den adverse events Grad 3-5 fallen Kolitis und Typ-1-Diabetes auf und bei den arzneimittelbezogenen SAEs Kolitis und Pneumonitis.

Zu den patientenrelevanten sekundären Endpunkten DMFS und OS liegen noch keine Daten vor. Gemäss Verfügung Gutheissung von Swissmedic vom 4. Februar 2019 sollen der finale Studienbericht, welcher die finalen Analysen der RFS/DMFS und OS-Daten umfasst, bis spätestens 31.12.2023 vorgelegt werden. Der finale Studienbericht kann eine Anpassung der Fachinformation nach sich ziehen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird die bisherige Dosisstärke angeboten: 1 Durchstechflasche zu 100mg.

Wie bei den bereits vergüteten Indikationen wird die Fixdosierung zu 200mg (entsprechend 2 Vials) alle 3 Wochen (bis max. 18 Zyklen) beibehalten.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE:

“Pembrolizumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for the adjuvant treatment of stage III melanoma with lymph node involvement in adults who have had complete resection. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for pembrolizumab are followed.”

Why the committee made these recommendations

“There are currently no adjuvant immunotherapies recommended by NICE for people who have stage III melanoma with lymph node involvement who have had complete resection.

Clinical evidence comes from KEYNOTE-054, an ongoing randomized trial. It is likely to improve recurrence-free survival but the size of the benefit is unclear in the long term, because the trial is ongoing. Also data about overall survival and how long people might live without developing distant metastases are limited. This means that the estimates of cost effectiveness are also very uncertain.

Pembrolizumab has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to address the clinical uncertainties. Longer follow-up data from KEYNOTE-054 on how many people develop distant metastases and overall survival would help to address some of the uncertainties. [...]

Considering the very limited data for distant metastases-free and overall survival, the committee agreed the ICER for Pembrolizumab compared with routine surveillance was very uncertain. Therefore, the committee concluded the ICER for Pembrolizumab compared with routine surveillance was very uncertain, and because this is a significant change to the existing treatment pathway for melanoma, it could not recommend pembrolizumab for routine use.”

HAS:

Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation.

«Selon le protocole de l'ANSM, «le traitement du mélanome primaire et de la maladie locorégionale repose sur l'exérèse chirurgicale. Le risque de récurrence après une chirurgie est évalué en se basant sur la classification TNM, celle-ci prend en compte l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur ainsi que l'atteinte ganglionnaire. Pour la plupart des patients atteints d'un mélanome de stade III, la chirurgie seule est insuffisante pour obtenir un traitement curatif. Ainsi, un traitement adjuvant systémique a été étudié au cours des dernières décennies chez des patients à haut risque de récurrence, avec des agents cytostatiques et/ou des immuno-modulateurs, ces traitements n'ont pas montré de bénéfice clinique clair en particulier en termes de survie.

Selon le protocole de l'ANSM, «en 2017, l'association Dabrafenib-Trametinib et Nivolumab ont montré un bénéfice sur la survie sans récurrence dans le mélanome résectionné, respectivement chez les patients de stade III porteurs de mutation BRAF et chez les patients de stade III et IV BRAF-muté et BRAF-type sauvage.

En 2018, les résultats avec Pembrolizumab de l'essai (EORTC1325 / KEYNOTE 054) ont été publiés dans le NEJM, il s'agit d'un essai de phase III randomisé, en double aveugle, évaluant Pembrolizumab à 200mg toutes les 3 semaines versus placebo, en traitement adjuvant pour les patients ayant un mélanome de stade III à haut risque après résection. Les patients ont reçu un total de 18 doses (approximativement un an) ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. Après un suivi médian de 15 mois, la survie sans récurrence est significativement plus longue avec Pembrolizumab que le placebo dans la population totale en intention de traiter. Le taux de survie sans récurrence à un an est de 75.4% vs. 61.0% pour le groupe placebo avec un HR 0.57 (IC 98.4%, 0.43 à 0.74; p <0.001).»

Selon le protocole de l'ANSM, «Pembrolizumab à 200mg toutes les trois semaines en traitement adjuvant des patients ayant un mélanome de stade III à haut risque de récurrence après résection complète, est associé à une survie sans récurrence à 1 an significativement plus élevée qu'avec le placebo. Le risque de récurrence ou de décès dans la population totale est de 43% inférieur que dans le groupe placebo. Le profil de sécurité est compatible avec le spectre de toxicité déjà défini pour ce médicament. Selon l'ANSM «Sur la base des données scientifiques d'efficacité et de tolérance disponibles, le rapport bénéfice/risque de KEYTRUDA est présumé favorable dans le traitement adjuvant du mélanome chez les adultes présentant une atteinte ganglionnaire et ayant subi une résection complète.» le Collège de la HAS considère que les spécialités à base de pembrolizumab (KEYTRUDA) peuvent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication du «traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète» si le prescripteur estime qu'elles sont indispensables pour la prise en charge de ces patients.»

Medizinischer Bedarf

Die 5-Jahresüberlebensrate beim Melanom im Stadium III variiert in Abhängigkeit vom Stadium (Stadiumseinteilung nach AJCC 8) und beträgt 93% im Stadium IIIA, 83% im Stadium IIIB, 69% im Stadium IIIC, 32% im Stadium IIID. Auch bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom ist das Rückfallrisiko hoch (5-Jahres-relapse-free survival liegt zwischen 28 und 44%, Quelle NICE). Eine adjuvante Behandlung soll jegliche mikroskopische Resterkrankung eliminieren und das Rückfallrisiko und eine Progression zur metastasierten, unheilbaren Erkrankung verhindern. Der medizinische Bedarf für adjuvante, kurative Therapien, die eine Metastasierung längerfristig verhindern ist gross. Inwiefern die Checkpoint-inhibitoren und die Kinasehemmer in Kombination mit MEK-Inhibitoren diesen Bedarf decken können, ist noch nicht abschliessend beurteilbar, da – mit Ausnahme von Ipilimumab, welches in der Schweiz und Europa nicht zugelassen ist – unter anderem Daten zum Gesamtüberleben fehlen. Beim in den Zulassungsstudien gewählten Endpunkt RFS handelt es sich um einen Surrogatendpunkt, und solange Daten zum Gesamtüberleben fehlen, kann nicht beurteilt werden, ob ein späterer Therapiebeginn ggf. mit derselben Gesamtüberlebensdauer einhergehen würde. Ebenso ist unklar, ob eine kürzere Therapiedauer denselben Effekt hätte. Aufgrund von fehlenden prädiktiven Biomarkern (PD-L1-Expression ist kein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf die adjuvante Therapie des Melanoms) ist insbesondere unklar, ob und inwiefern die Patienten in den verschiedenen Substadien des Stadiums III gleichermassen von einer adjuvanten Therapie profitieren können. Die europäische Zulassungsbehörde hat deshalb als Auflage die Untersuchung von prädiktiven Biomarkern gefordert (andere als die PD-L1-Expression).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des Therapeutischen Quervergleiches (TQV) in der Nebenindikation Melanom adjuvant mit dem Vergleichsarzneimittel OPDIVO, Infusionskonzentrat Vial zu 240mg/24ml, auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten (52 Wochen): Fr. 84'629.61 / 52 Wochen, entsprechend Fr. 2'350.8225 pro Vial Keytruda zu 100mg,

TQV-Berechnung	Dosierung/ Applikation	FAP Preis [Fr.]	Dosis pro Applikation	Preis pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro 52 Wochen	TQV pro 52 Wochen	TQV pro Vial Keytruda 100mg
Vergleichs-arzneimittel Opdivo	240mg alle 2 Wochen	3143.43/ 240mg	240mg	3134.43	27 Zyklen	84629.61	2350.8225
Keytruda	200mg alle 3 Wochen	2322.76 / 100mg	200mg	4645.52	18 Zyklen	83619.36	
TQV pro Vial Keytruda 100mg/4ml							

- da der TQV in der Nebenindikation über dem wirtschaftlichen Preis der Hauptindikation 1L NSCLC liegt (vgl. weiter unten), ist der TQV in der Nebenindikation ebenfalls wirtschaftlich,
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV): Fr. 3519.99 / Vial Keytruda 100mg

- für den APV wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich,
- Für den APV galten die folgenden Wechselkurse:
Fr. 1.15 / EUR; Fr. 1.31 / GBP; Fr. 0.1549 / DKK; Fr. 0.1126 / SEK
- unter Berücksichtigung von APV/TQV in der Hauptindikation 1L NSCLC (APV und TQV hälftig gewichtet) in Höhe von Fr. 2'369.55 / Vial Keytruda zu 100mg (TQV berechnet analog zur Verfügung vom 14. Juni 2018: Fr. 1'219.11 / Vial 100mg, APV: 3'519.99 / Vial 100mg), womit der aktuelle FAP in Höhe von Fr. 2'322.76 / Vial Keytruda in der Hauptindikation wirtschaftlich ist,
- zu einem FAP von Fr. 2'322.76 (Vial zu 100mg/4ml).
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Keytruda Vial zu 100mg/4ml	Fr. 2'322.76	Fr. 2'609.00

- mit einer Limitierung:

„Melanom

Als Monotherapie zur Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen. Die Dosierung beträgt maximal 200mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Melanom adjuvant

Als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit regionaler Lymphknotenbeteiligung und Lymphknotenmetastasen >1mm und ohne locoregionalem 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 Dosierung beträgt maximal 200mg alle drei Wochen. Die Patienten sollten bis zu einem Rückfall der Erkrankung behandelt werden, jedoch beträgt die maximale Anzahl Behandlungen bzw.

Zyklen 18. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

1L NSCLC

Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumorproportionscore (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben. Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

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.

2L NSCLC

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.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Klassisches Hodgkin Lymphom

Als Monotherapie zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden klassischen Hodgkin Lymphoms (rrcHL) bei Erwachsenen mit mindestens 3 Vorbehandlungen inkl. Behandlung mit Brentuximab vedotin.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Für die Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms vergütet MSD Merck, Sharp & Dohme AG nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 3.60% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für rrcHL verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg KEYTRUDA zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.

Urothelkarzinom

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.

Die Dosierung beträgt maximal 200 mg alle drei Wochen.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.“,

- mit folgenden Auflagen:

Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen:

- ◆ Soweit vorhanden neue Publikationen zur laufenden Studie (KEYNOTE 054) inkl. Post-authorization efficacy Studie (PAES) in der vorliegenden Indikation sowie neue Erkenntnisse und Publikationen zur Untersuchung von Biomarkern
- ◆ Weitere Auswertungen von Follow-up-Daten und gesammelte efficacy-Daten zur KEYNOTE-054-Studie, inkl. Angaben zu nachfolgenden Therapien (eingesetzte Wirkstoffe, Therapiedauer, Anzahl nachfolgende Therapien soweit diese Angaben vorhanden sind)
- ◆ geplante Subgruppenanalysen für die Endpunkte RFS, DMFS, OS (z.B. PD-L1 Expression, Staging-Kriterien nach AJCC 7. Ausgabe und nach AJCC 8. Ausgabe).
- ◆ Die Swismedic vorzulegenden finalen Analysen der RFS/DMFS und OS-Daten der KEYNOTE-054-Studie inklusive Angaben zum medianen OS und Angaben zu nachfolgenden Therapien (eingesetzte Wirkstoffe, Anzahl nachfolgende Therapien), sobald verfügbar (erwartet per Ende 2023).
- ◆ Aktuelle Bewertung ausländischer Institutionen (NICE, IQWiG etc.) und Änderungen zu früheren Bewertungen.,

Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. Juni 2021.