



(20416) Keytruda, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Erweiterung der Limitatio in der Spezialitätenliste per 1. Dezember 2016

1 Zulassung Swissmedic

Keytruda wurde von Swissmedic per 13. September 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Keytruda ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (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.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in der neu beantragten Indikation in der Keynote-010 Studie untersucht, einer multizentrischen, offenen, kontrollierten Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden NSCLC bei Patienten, die zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und eine Krankheitsprogression aufwiesen (Herbst et al. Lancet 2016 Apr 9;387(10027):1540-50).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1:1) und erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg (n=344) oder 10 mg/kg (n=346) alle 3 Wochen oder Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² (n=343) alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität.

Von den 2'699 Patienten, welche gescreent wurden, hatten 2'222 Patienten eine vorhandene Tumorprobe: davon waren 66 % (1'475 Patienten) PD-L1 positiv (TPS \geq 1 %) und 28 % (633 Patienten) stark PD-L1 positiv (TPS \geq 50 %). 1'034 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden randomisiert. Die primären Wirksamkeitseindpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) beurteilt durch einen verblindeten, unabhängigen, zentralen Review (BICR) unter Verwendung der RECIST 1.1 Kriterien.

Das mediane OS bei Patienten mit einem TPS \geq 1 %, die mit 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen behandelt wurden betrug 10.4 Monate (95 % KI 9.4; 11.9) im Vergleich zu 8.5 Monaten (95 % KI 7.5; 9.8) unter Docetaxel.

In der TPS \geq 1 % Population betragen die OS Raten nach 12 Monaten 43 % bei Patienten, die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 35 % unter Docetaxel.

Das mediane PFS in dieser Population betrug 3.9 Monate (95 % KI 3.1; 4.1) im Vergleich zu 4 Monaten (95 % KI 2.6; 4.3) unter Docetaxel.

Das mediane OS bei Patienten mit einem TPS \geq 50 %, betrug 14.9 Monate (95 % KI 10.4; nicht erreicht) bei Patienten die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 8.2 Monaten (95 % KI 6.4; 10.7) unter Docetaxel. In der TPS \geq 50 % Population betragen die OS Raten nach 12 Monaten 53 % bei Patienten, die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 38 % unter Docetaxel.

Das mediane PFS in dieser Population betrug 5.2 Monate (95 % KI 4.0; 6.5) bei Patienten die 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten im Vergleich zu 4.1 Monaten (95 % KI 3.6; 4.3) unter Docetaxel. Die Wirksamkeitsergebnisse für die 2 mg/kg und 10 mg/kg Pembrolizumab Behandlungsarme waren vergleichbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von Pembrolizumab wurde bei 2'799 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder NSCLC in klinischen Studien über drei Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) evaluiert. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (> 10 %) mit Pembrolizumab: Husten, Pruritus, Hautausschlag, Arthralgie und Rückenschmerzen.

Bei Patienten unter Pembrolizumab traten immunvermittelte unerwünschte Wirkungen auf (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Endokrinopathien, Uveitis, Myositis, Guillain-Barré Syndrom, Pankreatitis und schwere Hautreaktionen). In klinischen Studien waren die meisten immunvermittelten unerwünschten Wirkungen reversibel und durch Aussetzen von Pembrolizumab, Verabreichung von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Massnahmen behandelbar. 3 von 682 Patienten (< 1 %), welche mit Pembrolizumab behandelt wurden starben an einer Pneumonitis.

In der Studie KEYNOTE-010 war der Anteil, der aufgrund schwerer UE abgebrochener Therapien, bei Pembrolizumab tiefer als bei Docetaxel (4 % vs. 10 %).

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Pembrolizumab mit kalkuliertem 20%igem Füllmengenüberschuss (Gesamtinhalt je Durchstechflasche: 60 mg). Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab. Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde während 24 Stunden nachgewiesen. Die Lagerdauer darf 24 Stunden nicht überschreiten.

Die empfohlene Dosis Keytruda beträgt 2 mg/kg und wird alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Keytruda ist bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen fortzusetzen.

Zahlreiche Vergleiche zwischen Pembrolizumab 2 mg/kg und 10 mg/kg haben ergeben, dass beide Pembrolizumab-Dosen bei NSCLC hinsichtlich aller Wirksamkeitsparameter (OS, PFS, ORR) ähnlich sind, ohne dass ein klarer Unterschied zwischen den Dosen besteht. Die Sicherheitsprofile der beiden Dosen waren ebenfalls vergleichbar.

PD-L1-Test für Patienten mit NSCLC

Für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit Keytruda sollten die Patienten eine positive PD-L1-Expression aufweisen, die durch einen für Pembrolizumab validierten Test bestätigt wurde.

Medizinischer Bedarf

Für die Mehrzahl der Patienten, die keine anvisierbare onkogene Treibermutation aufweisen (EGFR oder ALK positiv), gehören Docetaxel, Pemetrexed (für nicht-Plattenepithelkarzinome) oder Erlotinib als Monotherapie zu den Therapieoptionen der zweiten Linie. Trotz Verbesserungen in der Klassifikation und molekularen Subtypisierung weist die Mehrzahl der Patienten keine Treibermutationen als Ziel für die Behandlung auf. Verbesserungen beim Überleben wurden mit moderner Chemotherapie mit oder ohne ausgewählte antiangiogene Wirkstoffe beobachtet. In jüngster Vergangenheit wurde zudem in der Schweiz mit Nivolumab eine erste Immuntherapie für die Zweitlinienbehandlung von NSCLC zugelassen. Die Behandlung von NSCLC im metastasierten Stadium bleibt jedoch eine Herausforderung. Der Mangel an sicheren und wirksamen Therapieoptionen verlangt die Entwicklung neuer wirksamer und verträglicher Therapien. Keytruda stellt eine Therapiealternative für Patienten dar, dessen Tumorzellen PD-L1 exprimieren.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der

Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.04.2018

Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

Die maximale Dosierung beträgt 2mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen.

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

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

Befristete Limitation bis 30.04.2018

Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (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.

Die maximale Dosierung beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen.

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

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

- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit Opdivo auf der Grundlage der Kurkosten.
Die Therapiekosten wurden anhand des PFS in den pivotalen Studien mit Opdivo und Keytruda versus Docetaxel berechnet: In die Opdivo-Studien Checkmate-057 Studie (Subgruppe der PD-L1 positiven: PFS 4.2 Mte.) wurden Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinomen eingeschlossen und in die Opdivo-Studien Checkmate-017 (Subgruppe der PD-L1 positiven: PFS 3.3 Mte.) Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. In die Keynote-010 Studie wurden im Arm mit 2 mg/kg 76 Patienten (30 %) mit Plattenepithelkarzinomen und 240 Patienten (70 %) mit nicht-Plattenepithelkarzinomen eingeschlossen. Aufgrund dieses Unterschieds in der Patientenpopulation, wurde das mediane PFS für Opdivo gewichtet ausgerechnet.
Für die TQV-Berechnung wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 71 kg angenommen.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Trockensub 50 mg i.v., Durchstf 1 Stk .	Fr. 1'762.23	Fr. 1'994.25