



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2018

1 Zulassung Swissmedic

KEYTRUDA wurde von Swissmedic per 03. August 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

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

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

KEYTRUDA wurde von Swissmedic per 21. Dezember 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Melanom

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

„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 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 wirksam:

Urothelkarzinom

Bellmunt J et al., Pembrolizuman as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma N ENGL J MED 2017;376:1015-26

Bajorin D. et al., Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). 5.6.2017, ASCO, Abstract

KEYNOTE-045 ist eine internationale, multizentrische, open-label Phase III Studie, im Rahmen welcher Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (Rezidiv oder fortschreitend nach vorausgegangener platinbasierter Chemotherapie) in einem 1:1 Verhältnis randomisiert der Behandlung mit Pembrolizumab (200 mg, Q3W) oder Chemotherapie nach Präferenz des behandelnden Arztes (Docetaxel (75 mg/m² Körperoberfläche, Q3W), Paclitaxel (175 mg/m², Q3W), oder Vinflunin (320 mg/m², Q3W) zugewiesen wurden. Die Randomisierung wurde gemäss dem ECOG performance-status score (0 oder 1 vs. 2), der Präsenz von Lebermetastasen (ja vs. nein), der Hämoglobinkonzentration (<10 g/dL vs. ≥10 g/dL) und der Zeitspanne seit der letzten Dosis Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate) stratifiziert. Die Behandlung wurde so lange durchgeführt bis die Krankheit fortschritt (basierend auf RECIST Kriterien), inakzeptable Toxizität auftrat, der Patient aus der Studie austreten wollte, der Prüfarzt im Interesse des Patienten beschloss die Behandlung abzusetzen oder die zweijährige Therapie mit Pembrolizumab abgeschlossen war. Patienten mit progressiver Krankheit und einem klinisch stabilen Status konnten die Therapie nach Ermessen des Arztes fortsetzen. Die Studie wurde mit 542 Patienten durchgeführt; davon wurden nach Randomisierung 270 Patienten der Behandlung mit Pembrolizumab und 272 der Chemotherapie (Intention-to-Treat Population) zugewiesen (sowie 266 bzw. 255 tatsächlich behandelt). Im Chemotherapie-Arm erhielten 84 Patienten Docetaxel, 84 Paclitaxel und 87 Vinflunin.

Das mediane Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) betrug 10.3 Monate (95% KI, 8.0 bis 11.8) im Pembrolizumab-Arm und 7.4 Monate (95% KI, 6.1 bis 8.3) im Chemotherapie-Arm. Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten betrug 43.9% (95% KI, 37.8 bis 49.9) im Pembrolizumab-Arm, im Vergleich zu 30.7% (95% KI, 25.0 bis 36.7) im Chemotherapie-Arm. Eine aktualisierte Analyse, welche beim ASCO-Kongress 2017 vorgestellt wurde, ergab ein unverändertes medianes Gesamtüberleben in den Behandlungsarmen bei einem reduzierten HR und einer erhöhten Signifikanz bezüglich des Unterschieds im Gesamtüberleben (10.3 vs. 7.4 Monate; HR, 0.70; P<0.001). Die 18-monatige Gesamtüberlebensrate betrug 36.1% im Pembrolizumab-Arm (95% KI, 30.1% bis 42.0%) und 20.5% (95% KI, 15.2% bis 25.8%) im Chemotherapie-Arm (Kaplan-Meier Schätzung).

Auch in der coprimären Patientenpopulation, die einen Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score von mindestens 10% hatte, war die Gabe von Pembrolizumab mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert als Chemotherapie (HR, 0.57; 95% KI, 0.37 bis 0.88; p=0.005). Das mediane Gesamtüberleben betrug 8.0 Monate (95% KI, 5.0 bis 12.3) im Pembrolizumab-Arm, verglichen mit 5.2 Monaten (95% KI, 4.0 bis 7.4) im Chemotherapie-Arm.

Das mediane progressionsfreie Überleben belief sich ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HR für Tod oder Krankheitsprogression 0.98 95% KI, 0.81 bis 1.19; p=0.42) auf 2.1 Monate (95% KI, 2.0 bis 2.2) im Pembrolizumab-Arm und 3.3 Monate (95% KI, 2.3 bis 3.5) im Chemotherapie-Arm. Die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate nach zwölf Monaten betrug 16.8% (95% KI, 12.3 bis 22.0) im Pembrolizumab-Arm und 6.2% (95% KI, 3.3 bis 10.2) im Chemotherapie-Arm. Bei Patienten, die einen Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score ≥10% hatten, wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied beim progressionsfreien Überleben zwischen dem Pembrolizumab- und dem Chemotherapie-Arm gefunden (HR, 0.89; 95% KI, 0.61 bis 1.28; p=0.24).

Die objektive Ansprechrate im Pembrolizumab-Arm (21.1%; 95% KI, 16.4 bis 26.5) war signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (11.4%; 95% KI, 7.9 bis 15.8) (p=0.001). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2.1 Monate in beiden Gruppen. Die mediane Dauer des Ansprechens war im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht (Zeitspanne: 1.6+ bis 15.6+ Monate) und betrug 4.3 Monate (Zeitspanne: 1.4+ bis 15.4+ Monate) im Chemotherapie-Arm.

Ähnliche Ergebnisse wurden in Patienten mit einem Tumor PD-L1 kombinierten positiven Score von mindestens 10% erzielt. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten in 60.9% der Patienten im

Pembrolizumab-Arm und in 90.2% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen des Grades 3 bis 5 traten seltener im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm auf (15.0% vs. 49.4% der Patienten), ebenso wie der behandlungsbedingte Therapieabbruch (5.6% vs. 11.0%). Ein mit Pembrolizumab behandelter Patient verstarb aufgrund einer behandlungsbedingten Pneumonitis. 3 weitere Todesfälle in der Pembrolizumab-Gruppe wurden durch den Investigator der Studientherapie zugeschrieben (1 Todesfall aufgrund einer Harnwegsobstruktion, 1 Todesfall aufgrund einer malignen Neoplasmaprogression und ein Todesfall unspezifischer Ursache). In der Chemotherapie-Gruppe waren die behandlungsbedingten Todesfälle aufgrund einer Sepsis (2 Patienten), septischer Schock (1 Patient) und aufgrund unspezifischer Ursache (1 Patient). Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen unter Pembrolizumab waren Juckreiz (19.5%), Müdigkeit (13.9%) und Übelkeit (10.9%), während im Chemotherapie-Arm Haarausfall (37.6%), Müdigkeit (27.8%) und Anämie (24.7%) am häufigsten auftraten. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen des Grades 3, 4 oder 5 traten in weniger als 5% der Patienten im Pembrolizumab-Arm auf, wohingegen mehr als 5% der Patienten im Chemotherapie-Arm Neutropenie (13.3%), eine reduzierte Anzahl der Neutrophilen (12.2%), Anämie (7.8%), fiebrige Neutropenie (7.1%) und eine verminderte Anzahl weisser Blutkörperchen (5.1%) aufwiesen. Die unerwünschten Wirkungen mit einem Schweregrad von 3, 4 oder 5, welche in zwei oder mehr Patienten behandelt mit Pembrolizumab beobachtet wurden, waren Pneumonitis (2.3% der Patienten), Kolitis (1.1% der Patienten) und Nephritis (0.8% der Patienten). Die Pneumonitis war das einzige Grad 5 Ereignis bei 0.4% der Patienten.

Klassisches Hodgkin Lymphom, refraktär oder rezidivierend (rrcHL)

Chen R. et al., Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2017;35

KEYNOTE-087 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02453594) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie von Pembrolizumab in drei Kohorten von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, definiert auf Grundlage der Lymphom-Progression nach

(1) autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und anschliessender Brentuximab Vedotin (BV) Therapie;

(2) Salvage-Chemotherapie und BV, und daher ohne ASCT aufgrund von Chemoresistenz; und

(3) ASCT, aber ohne BV nach der Transplantation.

Patienten in Kohorte 3 hätten BV als Teil der Primärbehandlung oder als Salvage-Therapie erhalten oder hätten BV-naiv sein können.

Insgesamt wurden 210 Patienten rekrutiert und behandelt, davon 69 Patienten in Kohorte 1, 81 Patienten in Kohorte 2 und 60 Patienten in Kohorte 3

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen ohne Prämedikation für maximal 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder wenn der Prüfarzt, im Interesse des Patienten beschloss, dass dieser die Studienteilnahme beenden soll.

Pembrolizumab zeigte eine klinische Aktivität in vorbehandelten Patienten mit rrcHL, wobei die meisten Ansprech-Inzidenzen bei der ersten Krankheitsbeurteilung beobachtet wurden. Die Ansprechraten über alle Kohorten hinweg lagen bei 69.0% (95% KI, 62.3% bis 75.2%) mit folgenden Verteilungen über die jeweiligen Kohorten (Kohorte 1: 73.9% (95% KI, 61.9% bis 83.7%); Kohorte 2: 64.2% (95% KI, 52.8% bis 74.6%); Kohorte 3: 70.0% (95% KI, 56.8% bis 81.2%)). Die komplette Remissionsrate lag bei 22.4%. Hohe Ansprechraten wurden mit Pembrolizumab auch in der chemoresistenten Patientenpopulation erreicht, von denen bekannt ist, dass sie eine schlechte Prognose und wenige verfügbare therapeutische Optionen haben. Pembrolizumab zeigte ausserdem eine hohe Ansprechrate (71.4%) bei Patienten, die bisher kein BV erhielten.

Zum Zeitpunkt der Analyse war die mediane Ansprechdauer in allen Kohorten noch nicht erreicht. Nach 6 Monaten betrug die Überlebensrate 99.5% und das progressionsfreie Überleben lag bei 72.4%. 75.6% aller Patienten zeigten nach 6 Monaten ein Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab.

Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht und nur vier Todesfälle wurden insgesamt verzeichnet. Die Überlebensrate und das progressionsfreie Überleben lagen nach 9-Monaten bei jeweils 97.5% und 63.4%.

Bei einem Median von 13 Behandlungszyklen waren die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen Hypothyreose (12.4%) und Pyrexie (10.5%). Die häufigste Klasse an Grad 3/4

unerwünschten Wirkungen waren Neutropenie (2.4%), Dyspnoe (1%) und Durchfall (1%). Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen (Ereignisse mit potentiell wirkstoffbedingten immunologischen Ursachen unabhängig von der Behandlungsattribution) und infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 60 Patienten (28.6%) festgestellt, am häufigsten Hypothyreose (13.8%). 9 Patienten (4.3%) beendeten die Therapie aufgrund von TRAEs (Myokarditis, Myelitis, Myositis, Pneumonitis, infusionsbedingte Reaktionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom) und 26 Patienten (12.4%) hatten TRAEs, welche zu einem Behandlungsunterbruch führten. Zwei Patienten starben als Folge von septischem Schock und akuter Graft-Versus-Host-Krankheit. Jedoch wurde keiner dieser Todesfälle als behandlungsbezogen betrachtet.

2L Melanom

Studie 1 – Keynote-002 – Ribas et al., Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial, Lancet Oncol 2018 Aug; 16(8): 908-18

Für die ausführliche Zusammenfassung dieser Studie sei auf die Publikation zur Limitierungsänderung per 01. Oktober 2015 (befristete Neuaufnahme 2L Melanom) verwiesen.

Hamid O. et al., Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma, Eur J Cancer. 2017 Nov;86:37-45

Design: Randomisierte dreiarmlige Phase-II-Studie, in welcher Patienten nach einer dokumentierten Tumorprogression nach zwei oder mehr Ipilimumab-Dosen, vorgängig BRAF- oder MEK-Inhibitoren oder beides erhalten hatten, sofern sie BRAF-positiv waren.

Patienten: 540 Patienten wurden randomisiert in 3 gleich grosse Gruppen eingeteilt.

Intervention: 1:1:1; entweder Pembrolizumab 2 mg/kg KG q3w oder Pembrolizumab 10 mg/kg KG q3w oder Chemotherapie nach Wahl des Studienarztes (Carboplatin (eliminiert mit Protokoll des Amendment eins), Carboplatin plus Paclitaxel, Dacarbazine, Paclitaxel oder Temozolomid)

PFS und OS nach Follow-up von 28 Monaten:

	Ribas et al.	Follow-up 28 Mte (Hamid O. et al)						
	PFS	PFS			OS			
	6 Monats-Rate	24 Monats-Rate	95% CI	HR (95% CI)	Monate	95% CI	HR (95% CI)	24 Monats-Rate
Pembrolizumab 2 mg/kg KG q3w	34.00%	16.00%	10.9-22.1	0.58 (0.46-0.73) p < 0.0001	13.4	11.0-16.4	0.86 (0.67-1.10) p = 0.1173	36%
Pembrolizumab 10 mg/kg KG q3w	38.00%	22.00%	16.1-28.3	0.47 (0.37- 0.60) p < 0.0001	14.7	11.3-19.5	0.74 (0.57-0.96) p= 0.0106	38%
Chemotherapie gem. Studienarzt	16.00%	0.60%	0.1-3.2		11	8.9-13.8		30%

Sicherheit/Verträglichkeit

Nebenwirkungen der Grade I-II waren sowohl in den Pembrolizumab-Armen als auch der Chemotherapie-Gruppe in einer ähnlichen Häufigkeit aufgetreten. Nebenwirkungen der Grade III-IV wurden im Chemotherapie-Arm bei 26.3% der Patienten verzeichnet gegenüber 13.5% (2 mg/kg KG) bzw. 16.2% (10 mg/kg KG) in den Pembrolizumab-Gruppen. In der Chemotherapie-Gruppe traten die klassischen Nebenwirkungen der Zytostatika wie z.B. Nausea, Alopezie, Erbrechen wesentlich häufiger auf. In den Pembrolizumab-Gruppen zeigte sich insbesondere das für Checkpoint-Inhibitoren einzigartige Spektrum an immunbedingten Ereignissen häufiger, wie z.B. Hypo- oder Hyperthyreose oder Pneumonie.

1L Melanom

Studie 2 – Keynote-006 – Robert C, et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEY-NOTE-006), N Engl J Med 2015;372:2521-32

Für die ausführliche Zusammenfassung dieser Studie sei auf die Publikation zur Limitierungsänderung per 01. Mai 2016 (befristete Neuaufnahme 1L Melanom) verwiesen.

Update Follow-up 22.9 Monate:

Schachter J, et al., Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006), Lancet 2017 Oct 21, 390(10105): 1853-1862

Update median Follow-up 33.9 Monate:

Robert c, et al., Long-Term Outcomes in Patients with Ipilimumab-naïve advanced Melanoma in the Phase 3 KEYNOTE-006 study who completed Pembrolizumab treatment. Presented ad ASCO Annual Meeting 2017

Design: multizentrische, openlabel randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde in Therapie-naiven und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch in Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie untersucht.

Patienten: Es wurden 834 Patienten in die Studie eingeschlossen

Intervention: 1:1:1, entweder Pembrolizumab 10 mg/kg q2w oder q3w oder 4 Dosen von Ipilimumab (3 mg/kg q3w)

Zusammenfassung PFS und OS:

	Robert C, N Engl J Med 2015		Follow-up 22.9 Mte				Follow-up 33.9 Mte			
	PFS	OS	PFS		OS		PFS		OS	
	6 Monats-Rate	12-Monats-Rate	Monate	24 Monats-Rate	Monate	24 Monats-Rate	Monate	33-Monats-Rate	Monate	33-Monats-Rate
Pembrolizumab 10 mg/kg KG q2w	43.70%	74.10%	5.6	31%	N/A	55%	8.3	31%	32.3	50%
Pembrolizumab 10 mg/kg KG q3w	46.40%	68.40%	4.1	28%	N/A	55%				
Ipilimumab 4 Dosen 3 mg/kg KG q3w	26.50%	58.20%	2.8	14%	16 Mte	43%	3.3	14%	15.9	39%
							HR (95% CI)	0.56 (0.47-0.67)	HR Tod 95% CI	0.7 (0.58-0.86)

Sicherheit/Verträglichkeit

Im Pembrolizumab-Arm litten insgesamt 79% aller Probanden an Nebenwirkungen gegenüber 74% in der Ipilimumab-Gruppe. UAW der Grade III-IV wurden bei 17% der mit Pembrolizumab behandelten Patienten verzeichnet gegenüber 19% im Ipilimumab-Arm. Die immunbedingten Ereignisse traten bei 26% im Pembrolizumab-Arm auf, in der Ipilimumab-Gruppe litten 19% darunter.

1L NSCLC

Studie 1 – Keynote-024 – Reck M. et al, Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375(19): 1823-1833

Für die ausführliche Zusammenfassung dieser Studie sei auf die Publikation zur Limitierungsänderung per 01. September 2017 (befristete Neuaufnahme 1L NSCLC) verwiesen.

Brahmer et al, Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial, Lancet Oncol 2017 Dec 18(12):1600-1609

Design: Internationale, randomisierte openlabel Phase-III-Studie

Intervention: Pembrolizumab 200 mg q3w (35 Zyklen) oder platinhaltige Chemotherapie (diverse Schemata standen zur Auswahl, der behandelnde Arzt konnte aus diesen auswählen)

Primärer Endpunkt: Im medianen Follow-up über 25.2 Monate konnte das mediane Gesamtüberleben (mOS) in beiden Gruppen erreicht werden und lag bei Pembrolizumab bei 30 Monaten. Das mOS der Chemotherapie lag bei 14.2 Monaten (HR 0.63).

Sekundäre Endpunkte: Das Update ergab ein medianes PFS von 10.3 Monaten für Pembrolizumab 200 mg gegenüber 6 Monaten im Chemotherapie-Arm.

Quality of Life: Es wurden 3 verschiedene QoL-Instrumente angewendet: QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D-3L. Es konnte gezeigt werden, dass die Quality of Life für Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie besser ist. Es wurden die klassischen UAW der Chemotherapie abgefragt, die im Speziellen bei PD-1-Antikörper vorkommenden immunbedingten UAW wurden nicht spezifisch untersucht.

Sicherheit/Verträglichkeit

Checkpoint-Inhibitoren verfügen über ein Spektrum von Nebenwirkungen, die als immunbedingte unerwünschte Ereignisse bezeichnet werden. ASCO hat im Februar 2018 spezifische Guidelines für deren Management veröffentlicht.

In Bezug auf die Sicherheit wurde im Mai 2017 von Swissmedic ein DHPC versandt, in welchem auf einen tödlichen Fall von Stevens-Johnson Syndrom und einen tödlichen Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse hingewiesen wurde. Die Fachinformation wurde entsprechend angepasst. Aktuell (April 2018) wurden via EudraVigilance 7 Fälle von Kardiomyopathie gemeldet (Nivolumab: 8 Fälle), ebenso wie 30 Fälle von Myocarditis.

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit von Pembrolizumab gesamthaft gegenüber den Vergleichstherapien (platinbasiert) besser war, im Bereich der immunvermittelten unerwarteten Ereignisse Pembrolizumab jedoch schlechter abschnitt.

Gesamthaft erachtet das BAG die Wirksamkeit in den bereits vergüteten Indikationen 1L Melanom, 2L Melanom und 1L NSCLC von KEYTRUDA weiterhin für befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es wird eine Packung mit einem Injektionskonzentrat à 100 mg angeboten. Die Dosis beträgt fix 200 mg q3w. Nach Angaben der Zulassungsinhaberin wird die Packungsgrösse à 100 mg global angeboten, da in ostasiatischen Ländern das Durchschnittsgewicht tiefer liege und in diesen Ländern spezielle Lösungen in Bezug auf die Dosierung nicht auszuschliessen seien. Das BAG befürwortet die Verfügbarkeit einer Packung à 200 mg Keytruda. Sofern das Anbieten einer Packung à 200 mg speziell für die Schweiz sich für den Hersteller als nicht zweckmässig erweist, ist zumindest eine Bündelpackung mit 2 Durchstechflaschen à 100 mg anzubieten. Die Aufnahme dieser Packung muss im Rahmen der Befristung beantragt werden.

Aufgrund der vorgelegten Studiendaten kann kein wesentlicher Vorteil der höheren Dosierung von 10 mg/kg KG gegenüber 2 mg/kg KG gezeigt werden. Bei einem Durchschnittsgewicht von 72 kg wird bei einer Fixdosierung von 200 mg 2.7 mg/kg KG verabreicht. Oftmals sind 2 mg/kg KG für die Therapie ausreichend und dem Patienten wird unnötig eine höhere Dosis verabreicht.

Medizinischer Bedarf

Urothelkarzinom

Mit einer Inzidenz von rund 1'182 Fällen pro Jahr gehören Harnblasenkarzinome zu den häufigsten Krebsarten in der Schweiz. Dies entspricht einer Rate von ca. 15 Neuerkrankungen pro 100'000 Einwohnern. Pro Jahr sterben in der Schweiz mehr als 500 Menschen an Harnblasenkrebs. Die Gesamtprävalenz betrug im Jahr 2011 rund 13'603 und die Prävalenz pro 100'000 Einwohner beträgt 166. Bei vielen dieser Patienten wird zunächst eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Für Patienten, die diese nicht vertragen oder rezidiv sind, steht in der Schweiz bisher keine zugelassene Therapie zur Verfügung.

Viertlinientherapie des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom

250 Patienten werden jährlich in der Schweiz mit Hodgkin Lymphom diagnostiziert. Davon sind etwa 95% (238) am klassischen Hodgkin Lymphom erkrankt. Die Gesamtprävalenz wurde im Jahr 2011 auf 3'325 Fälle geschätzt. Dies entspricht einer Prävalenz von 41 Patienten pro 100'000 Einwohner.

Mit Chemotherapien und autologen Stammzelltransplantationen stehen diesen Patienten verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die oft zu starken Nebenwirkungen führen, aber viele Patienten heilen. Patienten, die rezidiv sind oder nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose und sehr limitierte Behandlungsoptionen. Medikamentös steht hier keine Therapie in der Schweiz zur Verfügung und die Option der allogenen Stammzelltransplantation bietet sich, aus verschiedenen Gründen, nur wenigen Patienten. KEYTRUDA weist gemäss der KEYNOTE-087-Studie bei diesen Patienten eine hohe Ansprechrate auf. Jedoch handelt es sich bei dieser Studie um eine einarmige Phase II-Studie, welche nicht gegenüber einem Komparator bzw. Placebo untersucht wurde. Dies muss bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden.

Melanom

Trotz medizinischer Fortschritte bleibt die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Schweiz eine grosse Herausforderung. Bestehende Therapieformen, wie der CTLA-4 Hemmer Ipilimumab oder BRAF-Inhibitoren, als Monotherapie oder in Kombination mit MEK-Inhibitoren, sind der klassischen Chemotherapie überlegen, bezüglich Ansprechraten, Wirkdauer, Verträglichkeit besteht jedoch beträchtliches Verbesserungspotential. BRAF-/MEK-Inhibitoren können nur bei rund 40 % Melanom-Patienten mit mutiertem BRAF V600 Gen eingesetzt werden. Mit Nivolumab steht ein weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Behandlung des Melanoms zur Verfügung.

NSCLC

Die Fünfjahresüberlebensrate für NSCLC im Stadium IV liegt nach wie vor weit unter 10%, weshalb ein medizinischer Bedarf für lebensverlängernde Behandlungen besteht.

Das BAG erachtet die Zweckmässigkeit von KEYTRUDA für befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

„Befristete Limitation bis 30.06.2021

Melanom

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

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.

Befristete Limitation bis 30.06.2021

1L NSCLC

Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportionsscore (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

Befristete Limitation bis 30.06.2021

2L NSCLC

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

Befristete Limitation bis 30.06.2021

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.

Befristete Limitation bis 30.06.2021

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.“

- Aufgrund des Preisvergleiches in der Hauptindikation (1L NSCLC) mit entsprechender Gewichtung von Nicht-Plattenepithel (82%) und Plattenepithel (18%) auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten bzw. den in den Fachinformationen genannten Therapiedauern:
Nicht-Plattenepithel: Cisplatin/Alimta, Cisplatin/Gemcitabin/Avastin

Plattenepithel: Cisplatin/Gemcitabin

Mit einem Innovationszuschlag von 10% auf Therapieschemata ohne Avastin.

Es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 100 mg/4 ml von Fr. 1'219.11.

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs, dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, FR und AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
Es resultiert ein APV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 100 mg/4 ml von Fr. 3'426.42.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Durchstechflasche, Infusionskonzentrat 100mg/4ml	Fr. 2322.76	Fr. 2609.00

- Ohne therapeutischen Quervergleich in der Nebenindikation des Urotheliales Karzinom, da die Berechnung eines TQV in der Zweitlinienbehandlung des Urothelialen Karzinoms nicht möglich ist.
 - Aufgrund des Preisvergleiches in der Nebenindikation rrcHL mit Opdivo auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten. Es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 100 mg/4 ml von Fr. 2'239.16.
Um die Differenz zum wirtschaftlichen FAP, der höher liegt, auszugleichen, ist eine Rückvergütung von 3.60% zu erstatten.
 - Aufgrund des Preisvergleiches in der Nebenindikation Melanom mit Opdivo auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten. Es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 1000 mg/4 ml von Fr. 2'357.31.
 - Aufgrund des Preisvergleiches in der Nebenindikation 2L NSCLC mit Opdivo und Tecentriq auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten. Es resultiert ein TQV-Niveau für KEYTRUDA Inj Konz 1000 mg/4 ml von Fr. 2'444.71.
- 5 Die Aufnahme und die Erweiterungen der Limitierung sind befristet bis zum 30. Juni 2021.**