



## **(20461) Keytruda, MSD Merck Sharp & Dohme AG Erweiterung der Limitierung per 1. Mai 2016**

### **1 Zulassung Swissmedic**

Keytruda wurde von Swissmedic per 10. September 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

*Keytruda kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen, die Progression zeigen nach Behandlung mit Ipilimumab, und, falls BRAF V600 Mutation positiv, einem BRAF oder MEK Inhibitor.*

Per 2. März 2016 hat Swissmedic eine Erweiterung der Indikation von Keytruda gutgeheissen mit folgendem Wortlaut:

*Keytruda kann angewendet werden bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.*

Diese Erweiterung der Indikation auf die erste Behandlungslinie ist die Grundlage der per 1. Mai 2016 verfügbaren Erweiterung der Limitierung.

### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Studien und Überlegungen wirksam:

**Studie 1 – Robert C, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32 (KEYNOTE-006) und SMR 2015 Präsentationen: Schachter J, et al. Updated Efficacy and Safety of the Phase 3 KEYNOTE-006 Study und Petrella T. Patient-Reported Outcomes in KEYNOTE-006, a Randomized Study of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma.**

Die Zulassung der auf die vorliegende auf die erste Behandlungslinie erweiterten Indikation von KEYTRUDA (Pembrolizumab) basiert primär auf dieser randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie (KEYNOTE-006). 834 Patienten, die nicht mehr als eine vorhergehende systemische Therapie erhalten hatten, wurden mit Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen (Q2W) oder alle drei Wochen (Q3W) oder 4 Dosen von Ipilimumab (3 mg/kg Q3W) behandelt. Das mediane PFS wurde auf 5.5 und 4.1 Monate für Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W resp. 10 mg/kg Q3W und auf 2.9 Monate für Ipilimumab geschätzt. Die PFS-Raten nach 6-Monaten betragen dabei 47.0 % und 47.4 % unter Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W resp. 10 mg/kg Q3W und 26.4 % unter Ipilimumab (medianes Follow-up von 13.8 Monaten). Die geschätzten OS-Raten nach mind. 12-Monaten Follow-up lagen bei 74.1 % für Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W, 68.4 % für Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W und 58.2 % für Ipilimumab. Da das OS unter Pembrolizumab demjenigen unter Ipilimumab statistisch signifikant überlegen war, wurde die Studie in der Folge vorzeitig beendet und die Patienten unter Ipilimumab hatten die Möglichkeit, die Behandlung auf Pembrolizumab umzustellen.

Die objektive Ansprechrate (ORR) war höher mit Pembrolizumab Q2W (36.2 %) und mit Pembrolizumab Q3W (36.1 %) als mit Ipilimumab (12.9%) ( $p < 0.001$  für beide Vergleiche, medianes Follow-up von 13.8 Monaten). Das Ansprechen war in allen Behandlungsarmen langandauernd (81.2 %, 80.0 % und 80.6 % unter Pembrolizumab Q2W, Q3W bzw. Ipilimumab nach einem medianen Follow-up von 13.8 Monaten). Nach 12 Wochen Therapie konnte anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens bei den Patienten

unter Pembrolizumab eine weniger grosse Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter Ipilimumab dokumentiert werden. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungsschemata von Pembrolizumab ausgemacht werden. Die vorteilhafte Wirkung von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab scheint unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus der Patienten zu sein.

**Studie 2 – Daud A, et al. Long-term Efficacy of Pembrolizumab in a Pooled Analysis of 655 Patients With Advanced Melanoma Enrolled in KEYNOTE-001. ASCO Annual Meeting 2015 (= Update zum Melanomteil Studie, Daten-cut-off Oktober 2014).**

Die Zahlen, die aus dieser unkontrollierten, open-label Phase 1 Studie hervorgegangen sind, zeigen ein ähnliches Bild wie die Daten aus der Studie KEYNOTE-006. In diese Studie wurden verschiedene Patientengruppen analysiert. In der Kohorte mit Ipilimumab-naiven (n = 51) Patienten unter 2 mg/kg Pembrolizumab Q3W wurde eine OS Rate nach 12 Monaten von 72 % beobachtet. Das mediane PFS betrug 5.5 Monate und die PFS Rate nach 6 Monaten 50 %.

**Studie 3 – Ribas A, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015**

Die mit dem GÄL eingereichte Studie KEYNOTE-002 war die pivotale Studie für die erste Zulassung von Keytruda durch Swissmedic und die Neuaufnahme des Präparates in die SL. Diese Studie zeigte Wirksamkeit von Keytruda bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelten waren, und ist für die vorliegende Erweiterung der Limitierung nicht relevant.

### **Zusammenfassung**

In der Head-to-head-Studie KEYNOTE-006 wurde eine überlegene Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die zuvor keine oder maximal eine vorhergehenden Therapie erhalten hatten, aufgezeigt. Eine Behandlung mit Pembrolizumab kann das Fortschreiten der Krankheit längerfristig stabilisieren. Mit einem HR von 0.69 wurde das Mortalitätsrisiko nach einem Jahr gegenüber Ipilimumab um 31 % gesenkt. Die Number needed to treat (NNT) liegt damit bei 9.8 Patienten. Die Ergebnisse werden durch die Resultate von Teilstudien der Phase-I-Studie (KEYNOTE-001) untermauert.

In der Fachinformation wird eine Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) alle drei Wochen empfohlen. Gleichzeitig wird festgehalten, dass in den Studien bei den verschiedenen Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 Wochen) keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet wurden. Exposure-Response Analysen unterstützen die Empfehlung, dass mit 2 mg/kg alle 3 Wochen dosiert werden soll.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Die Sicherheit von KEYTRUDA wurde bei 1567 Patienten in klinischen Studien über drei Dosierungen (2 mg/kg KG alle 3 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 2 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 3 Wochen) evaluiert. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (>10 %) waren Pruritus, Husten, Arthralgie, Hautausschlag, Rückenschmerzen und Abdominalschmerz. Die Mehrheit der gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Im Rahmen der Studie KEYNOTE-006 traten behandlungsbedingte Nebenwirkungen des Grades 3-5 in den Pembrolizumab Armen weniger häufig auf (13.3 % und 10.1 %) als im Ipilimumab Arm (19.9 %). Hypo- und Hyperthreoidismus war häufiger unter Pembrolizumab, während Kolitis und Hypophysitis häufiger unter Ipilimumab beobachtet wurden. Wichtige immunvermittelte Nebenwirkungen, die gemäss Fachinformation als gelegentlich bis häufig aufgeführt werden, sind Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Hypophysitis, Hypothyroidismus, Hyperthyroidismus, Typ 1 Diabetes Mellitus, Uveitis, Myositis, Pankreatitis und schwere Hautreaktionen. Ein Grossteil dieser Nebenwirkungen war reversibel und konnte mit einem Unterbruch der Pembrolizumab-Therapie oder der Verabreichung von Kortikosteroiden kontrolliert werden.

### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

KEYTRUDA ist als lyophilisiertes Pulver in einer 50mg Durchstechflasche erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg/kg KG alle drei Wochen. Für die Mehrheit der Patienten (50 bis 90 kg KG) werden pro Zyklus 100 – 180 mg Pembrolizumab verabreicht (2-4 Durchstechflaschen). Zur Therapiedauer liegen aktuell noch keine Langzeitergebnisse vor. Im Mittel wurde aus den pivotalen Studien eine Therapiedauer von rund 10 Monaten (15 Zyklen) errechnet. Grundsätzlich ist die Behandlung mit KEYTRUDA bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen fortzusetzen.

### Medizinischer Bedarf

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. In der aktuellen klinischen Leitlinie (Clinical Practice Guidelines in Oncology, v2.2016) des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Behandlung von Melanompatienten wird der Einsatz von PD-1 Antagonisten (Pembrolizumab, Nivolumab) für eine Erstlinienbehandlung vor Ipilimumab empfohlen.

## 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 folgender Limitierung:  
*Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.  
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 mit (19520) Yervoy und unter Berücksichtigung von dessen Kurkosten.
- Mit einem Innovationszuschlag von 10%
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV zu 2/3 und dem oben berechneten TQV zu 1/3.
- Zu folgendem Preis:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Durchstechflasche Trockensubstanz 50 mg i.v.	Fr. 1'906.92	Fr. 2'152.90

## 5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. April 2018