



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Änderung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2017

1 Zulassung Swissmedic

KEYTRUDA wurde von Swissmedic per 20. April 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„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.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

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

In dieser randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (N=305) mit NSCLC im Stadium IV mit einer PD-L1-Expression bei mindestens 50% der Tumorzellen (hochexprimierend) und ohne EGFR- oder ALK-positivem Mutationsstatus (ohne onkogene Treiber Mutationen) wurde Pembrolizumab (N=154) in fixer Dosierung zu 200mg alle 3 Wochen (Infusion über 30 Min.) versus Chemotherapie (platinbasierte Kombinationstherapien mit Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed; bei nichtplatteneitheliale NSCLC teilweise mit anschliessender Pemetrexed-Erhaltungstherapie) nach Wahl des Prüfarztes bezüglich Effekt auf das PFS, OS, ORR, Safety verglichen.

Im aktiven Kontrollarm (N=151) kamen folgende platinbasierte Chemotherapien in Abhängigkeit von der Histologie zum Einsatz (mediane Anzahl Zyklen jeweils 4, Zyklusdauer 3 Wochen):

Platteneitheliale Histologie (N=27)

- ♦ Carboplatin + Gemcitabin (N=15)
- ♦ Cisplatin + Gemcitabin (N=7)
- ♦ Carboplatin + Paclitaxel (N=5)

Nichtplatteneitheliale Histologie (N=123)

(46 Patienten erhielten eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie)

- ♦ Carboplatin + Gemcitabin (N=5)
- ♦ Cisplatin + Gemcitabin (N=4)
- ♦ Carboplatin + Paclitaxel (N=12)
- ♦ Carboplatin + Pemetrexed + Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=28)
- ♦ Carboplatin + Pemetrexed ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=38)
- ♦ Cisplatin + Pemetrexed + Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=18)
- ♦ Cisplatin + Pemetrexed ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie (N=18)

Bezüglich Therapie nach Progression gab es keine Vorgaben und ein Crossover vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm war bei Auftreten einer Progression erlaubt und wurde bei 44% der Patienten im Chemotherapiearm (N=66) vorgenommen.

Die Studie wurde zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (Cut-off Datum war der 9. Mai 2016) nach 189 Events (Progression oder Tod) und 108 Todesfällen vorzeitig gestoppt. Das mediane Follow-up

betrug **11.2 Monate**. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren 57.6% der Crossover-Patienten noch unter Pembrolizumab-Therapie.

Mit Pembrolizumab konnte das mediane PFS (Progression Free Survival, primärer Endpunkt) im Vergleich zu Chemotherapie von 6.0 (4.2-6.2) Monate auf 10.3 (6.7, nicht erreicht) Monate verlängert werden (HR 0.50, 95%CI 0.37-0.68, $p < 0.001$ signifikant).

Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. folgende Endpunkte gewählt: Overall Survival (OS), Objective Response Rate (ORR, complete response und partial response), Safety. Weitere explorative Endpunkte waren Duration of Response (DOR). Die Resultate sehen wie folgt aus:

	Pembrolizumab N=154	Chemotherapie N=151
Primärer Endpunkt		
Medianes PFS (Monate) (95% CI)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2-6.2)
Sekundäre / weitere Endpunkte		
medianes OS (Monate)	noch nicht erreicht (...)	noch nicht erreicht (9.4, ...)
OS-Rate Monat 6 in %, (95% CI)	80.2 (72.9-85.7)	72.4 (64.5-78.9)
ORR % (95% CI)	44.8 (N=69) (36.8-53.0)	27.8 (N=42) (20.8-35.7)
Time to response (Monate)	2.2 (Range 1.4-8.2)	2.2 (1.8-12.2)
Response duration (median, Monate)	noch nicht erreicht (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
Duration of treatment (median)	7 Monate (10.5 Zyklen) (Range 1 Tag – 18.7 Monate)	3.5 Monate (4 Zyklen) (Range 1 Tag – 16.8 Monate)

Die Hazard-Ratio (HR) für das Mortalitätsrisiko nach Behandlungsarm während der Follow-up Dauer von 11.2 Monaten beträgt 0.60 (0.41-0.89, $p=0.005$). Bei der 2. Interimsanalyse waren 48% im Pembrolizumab-Arm on treatment versus 10% im Chemotherapiearm. Von den 80 Patienten, die die Therapie im Pembrolizumab-Arm eingestellt bzw. abgebrochen haben, haben 35 Patienten (44%, 35/80) eine anschliessende Therapie erhalten. Von diesen 35 Patienten erhielten 33 dann eine Platinum-Doublet-Chemotherapie. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht.

Sicherheit/Verträglichkeit

Grad 3-5 treatment-related adverse events traten im Chemotherapie-Arm bei 53.3% der Patienten auf (u.a. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, verminderter Appetit) und im Pembrolizumab-Arm (u.a. Diarrhoe, Pneumonitis) bei 26.6% der Patienten. Die meisten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit Pembrolizumab waren Diarrhoe (14.3% der Patienten), Fatigue (10.4% der Patienten) und Pyrexie (10.4% der Patienten). Die meisten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Chemotherapie waren Anämie (44.0% der Patienten), Nausea (43.3% der Patienten) und Fatigue (28.7% der Patienten). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten bei 29.2% der Patienten im Pembrolizumab-Arm auf und bei 4.7% der Patienten im Chemotherapie-Arm.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Keytruda soll neu in dieser Indikation (1L NSCLC) in fixer Dosierung (200mg alle 3 Wochen) eingesetzt werden. Die ZulassungsinhaberIn bietet zusätzlich zu den Vials mit 50mg Pembrolizumab Trockensubstanz ein Flüssigkonzentrat zu 100mg Pembrolizumab in Vials an. Letztere sollen ausschliesslich zur

Erstlinientherapie des NSCLC eingesetzt werden. Es stellt sich die Frage, warum die Zulassungsinhaber nicht Vials zu 200mg anbietet.

Medizinischer Bedarf

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

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

„Melanom:

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 (dafür vorgesehen sind die 50mg Durchstechflaschen).

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.

Lungenkarzinom:

Befristete Limitation bis 30.04.2018.

Erstlinientherapie:

Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumor proportion score (TPS) \geq 50% exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben.

Die Dosierung beträgt 200mg (dafür vorgesehen sind die 100mg Durchstechflaschen) alle drei Wochen. Die Patienten sollen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität 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.

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

Befristete Limitation bis 30.04.2018.

Zweitlinientherapie:

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 2mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen (dafür vorgesehen sind die 50mg Durchstechflaschen).

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 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz für die Vials zu 100mg, welche in der Erstlinientherapie des NSCLC und den beiden gewichteten Histologien Plattenepithelkarzinom (18%) und Nichtplattenepithelkarzinom (82%) eingesetzt werden, auf der

Grundlage der Monatstherapiekosten, mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin, Cisplatin / Carboplatin + Pemetrexed + Erhaltung, Cisplatin / Carbo + Gemcitabin + Bevacizumab + Erhaltung, Carboplatin + Paclitaxel.

Es resultieren folgende TQV-Niveaus:

TQV / Monat (inkl. IZ von 10% auf Schemata ohne Bevacizumab)	TQV / Vial (inkl. IZ von 10% auf Schemata ohne Bevacizumab)
CHF 3'764.20	CHF 1298.00

Carboplatin wurde aufgrund der klinischen Praxis trotz nicht vorhandener Zulassung für NSCLC in die TQV-Berechnung miteinbezogen. Es handelt sich dabei um eine Ausnahme in begründeten Fällen gemäss Handbuch zur Spezialitätenliste.

Aufgrund des Preisvergleiches unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz für die Vials zu 50mg, welche zur Zweitlinientherapie des NSCLC eingesetzt werden, auf der Grundlage der Monatstherapiekosten, mit Opdivo und Tecentriq.

Es resultieren folgende TQV-Niveaus:

TQV / Monat	TQV / Vial
CHF 7'293.60	CHF 1'749.07

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 3500.98 für Vials zu 100mg), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1452, 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.08, 1 SEK = Fr. 0.1124.
- Mit einem Innovationszuschlag von 10% auf Therapieschemata, welche nicht Bevacizumab enthalten.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
KEYTRUDA Trockensubstanz 50 mg i.v., Durchstechflasche 1 Stk,	Fr. 1749.07	Fr. 1979.80
KEYTRUDA Flüssigkonzentrat 100 mg i.v., Durchstechflasche 1 Stk,	Fr. 2399.49	Fr. 2693.15

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