



## **(20484) Mekinist, Novartis Pharma Schweiz AG**

7/ 30 Tabl. 0.5mg; 7/ 30 Tabl. 2mg

### **Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Juli 2016**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

Mekinist wurde von Swissmedic per 22. Februar 2016 mit folgender Indikation zugelassen:  
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (V600E oder V600K).

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit der Kombination von Mekinist (Trametinib) und Tafinlar (Dabrafenib) bei Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation wurde in den folgenden pivotalen Studien aufgezeigt:

Die Studie **MEK115306 (COMBI-d)** ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie in der Erstlinien-Therapie des nicht-resezierbaren (Stadium IIIC) oder metastasierten (Stadium IV) kutanen Melanoms mit einer BRAF-V600E/K-Mutation (G. Long et al. 2015: Lancet 386 (9992): 444-451). Die Patienten erhielten entweder die Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar (1x täglich Trametinib 2mg und 2x täglich Dabrafenib 150mg) oder die Monotherapie Tafinlar (2x täglich Dabrafenib 150mg). Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS); ein sekundärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS). Das mediane PFS wird mit der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar um 2.2 Monate verlängert im Vergleich zur Monotherapie Tafinlar (11 Monate vs. 8.8 Monate). Das mediane OS wird mit der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar um 6.4 Monate verlängert im Vergleich zur Monotherapie Tafinlar (25.1 Monate vs. 18.7 Monate).

Die Studie **MEK116513 (COMBI-v)** ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie bei BRAF-V600-Mutations-positivem metastasiertem Melanom (C. Robert et al. 2014, N Engl J Med 372(1): 30-39). Die Patienten erhielten entweder die Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar (1x täglich Trametinib 2mg und 2x täglich Dabrafenib 150mg) oder die Monotherapie Zelboraf (2x täglich 960mg Vemurafenib). Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS); ein sekundärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das mediane PFS wird mit der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar um 4.1 Monate verlängert im Vergleich zur Monotherapie Zelboraf (11.4 Monate vs. 7.3 Monate). Die neusten nicht peer-reviewten am ECCO-ESMO-Kongress präsentierten OS-Daten mit Data Cutoff vom März 2015 zeigen, dass das mediane OS mit der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar um 7.6 Monate verlängert wird im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie (25.6 Monate vs. 18 Monate).

#### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

##### Sicherheit/ Verträglichkeit

Die Sicherheit der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar wurde in den beiden Phase-III-Studien MEK115306 und MEK116513 geprüft.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen ( $\geq 20\%$ ) bei der Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib waren Pyrexie, Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Diarrhö, Ausschlag, Arthralgie, Hypertonie, Erbrechen und Husten.

Unter der Kombination Mekinist + Tafinlar waren v.a. die unerwünschten Nebenwirkungen Pyrexie (54% vs. 21%), Schüttelfrost (31% vs. 8%) und Erbrechen (27% vs. 15%) häufiger als unter der Zelboraf-Monotherapie. Kutane Plattenepithelkarzinome und andere hyperproliferative Hauterscheinungen wurden hingegen unter der Kombinationstherapie weniger häufig beobachtet als unter einer BRAF-Monotherapie. Unter Zelboraf waren v.a. die unerwünschten Nebenwirkungen Arthralgie (51% vs. 25%) und Hautausschlag (43% vs. 25%) häufiger als unter der Kombination Mekinist +Tafinlar.

Bei der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar können auch folgende unerwünschte Nebenwirkungen auftreten: neue kutane und nichtkutane maligne Erkrankungen; hämorrhagische Ereignisse, einschliesslich grössere hämorrhagische Ereignisse und tödlich verlaufende Blutungen; eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose; mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschliesslich Ablösung des Netzhautpigmentepithels und Netzhautvenenverschluss.

#### Anwendung / Dosierung

Bei der Kombinationstherapie Mekinist + Tafinlar beträgt die empfohlene Dosis Mekinist 2mg oral einmal täglich und die empfohlene Dosis Tafinlar 150mg oral zweimal täglich.

#### Medizinischer Bedarf

Die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Stadium IV mit Fernmetastasen) liegt unter Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren bei ca. 16-20 Monaten. Für Melanome mit einer BRAF V600 Mutation besteht ein Bedarf an verbesserten Therapiemöglichkeiten, da diese unbehandelt mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert werden und eher jüngere Patienten betroffen sind.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung: „*Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (V600E oder V600K). Therapie nur bis zur Progression der Krankheit. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.  
Die Firma Novartis Pharma Schweiz AG vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf die Kombination von Mekinist und Tafinlar dem Krankenversicherer für jede bezogene Packung Mekinist (=Indikator für einen Behandlungszyklus) einen Prozentsatz von 39.60% auf den Ex-factorypreis jeder Mekinist-Packung.*“
- aufgrund des therapeutischen Quervergleiches mit Cotellic + Zelboraf anhand derselben Monatstherapiekosten (30 Tage: Fr. 9'816.87),
- ohne Innovationszuschlag,
- mit der Auflage eines Rückvergütungsmodells (vgl. Limitation),
- befristet bis zum 30. Juni 2018,
- zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
7 Tabl. 0.5mg	Fr. 438.87	Fr. 520.20

30 Tabl. 0.5mg	Fr. 1880.86	Fr. 2124.35
7 Tabl. 2mg	Fr. 1755.47	Fr. 1986.80
30 Tabl. 2mg	Fr. 7523.44	Fr. 7957.55

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.