



## **(20416), KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG** Pembrolizumab 50 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung **Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. Oktober 2015**

### **1 Zulassung Swissmedic**

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

„KEYTRUDA kann angewendet werden bei nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen bei Erwachsenen, die Progression zeigen nach Behandlung mit Ipilimumab, und, falls BRAF V600 Mutation positiv, einem BRAF oder MEK Inhibitor.“

### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

#### **Studie Nr. 1: 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.**

In einem Update zur Phase-I-Studie KEYNOTE-001 (Daten-cut-off Oktober 2014) wurde anhand der gepoolten Daten der 655 mit Pembrolizumab behandelten Melanompatienten eine Gesamtansprechrate (ORR) von 33 % aufgezeigt.

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

Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen (Q3W) oder 10 mg/kg Q3W erwies sich bezüglich progressionsfreiem Überleben (PFS) in Ipilimumab-refraktären Melanompatienten einer Chemotherapie als signifikant überlegen. Das PFS war nach 6 Monaten unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie mehr als zweimal so hoch. Daten zum Gesamtüberleben (OS) werden im Rahmen der finalen Auswertung verfügbar sein. Die ORR fiel dosisabhängig mit 21 % resp. 25 % in den beiden Pembrolizumab Armen signifikant besser aus gegenüber 4 % im Chemotherapie Arm. Ein ähnliches Bild zugunsten Pembrolizumab ergab die Analyse des kompletten und des partiellen Ansprechens.

Die mediane Dauer des Ansprechens auf die Chemotherapie lag bei 37 Wochen, wohingegen die Dauer des Ansprechens in beiden Pembrolizumab Armen noch nicht erreicht war.

#### **Studie Nr. 3: Robert C, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006). N Engl J Med 2015;372:2521-32**

In KEYNOTE-006 wurde eine überlegene Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab bezüglich PFS, geschätzten Raten für das OS und ORR belegt. Die Patienten hatten vorgängig nicht mehr als eine systemische Therapie erhalten; rund 65 % wurden in der ersten Linie behandelt.

Die Resultate aus KEYNOTE-006 stützen die Ergebnisse aus KEYNOTE-001 und -002. Das untersuchte Patientenkollektiv ist allerdings nicht repräsentativ für die Indikationsstellung von KEYTRUDA in der Schweiz.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit von KEYTRUDA ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

In den klinischen Studien wurden folgende unerwünschte Wirkungen (>10 %) am häufigsten beobachtet: Diarrhoe, Nausea, Pruritus, Hautausschlag, Arthralgie und Ermüdung. Die Mehrheit der gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2.

Wichtige immunvermittelte Nebenwirkungen, die gemäss Fachinformation als gelegentlich bis häufig aufgeführt werden, sind Pneumonitis, Colitis, Hepatitis, Hypophysitis, Nephritis, Hypothyroidismus, Hyperthyroidismus, Typ 1 Diabetes Mellitus, Uveitis, Myositis und schwere Hautreaktionen. Ein Grossteil dieser Nebenwirkungen war reversibel und konnte mit einem Unterbruch der Pembrolizumab-Therapie oder der Verabreichung von Kortikosteroiden kontrolliert werden.

In KEYNOTE-002 erschien das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie mit weniger behandlungsbedingten Grad 3-4 Nebenwirkungen als vorteilhaft, trotz rund doppelt so langer Exposition.

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:**

Pembrolizumab steht als lyophilisiertes Pulver in einer 50 mg Durchstechflasche zur Verfügung. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg/kg KG alle drei Wochen.

Es liegen aktuell noch keine Langzeitergebnisse zur Therapiedauer vor. Grundsätzlich sollte ein Patient bei Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab bis zur Krankheitsprogression oder zu hoher Toxizität weitertherapiert werden. In den Studien KEYNOTE-001 und -002 wurde eine mittlere Therapiedauer für Ipilimumab-refraktäre Patienten von rund 10.5 Monaten beobachtet.

#### **Medizinischer Bedarf:**

Bestehende Therapieformen, wie CTLA-4 Hemmer oder BRAF-Inhibitoren, sind der klassischen Chemotherapie zwar überlegen, bezüglich Ansprechraten, Wirkdauer, Verträglichkeit besteht jedoch Verbesserungspotential. BRAF-Inhibitoren können nur bei rund 40 % Melanom-Patienten mit mutiertem BRAF V600 Gen eingesetzt werden. Patienten, die auf Ipilimumab oder BRAF-Inhibitoren nicht ansprechen, oder progredient werden, haben heute, ausser der klassischen, häufig unwirksamen Chemotherapie, keine Therapiealternative mehr.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Behandlung von 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.  
Die maximale Dosierung beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen.  
Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“*
- ohne therapeutischen Quervergleich, da bei einer Progression nach Behandlung mit Ipilimumab, und, falls BRAF V600 Mutation positiv, einem BRAF oder MEK Inhibitor, Ipilimumab nicht erneut eingesetzt werden kann und keine andere wirksame und zweckmässige Vergleichstherapie herangezogen werden kann,
- ohne Innovationszuschlag,

- zu folgenden Preisen:

<b>KEYTRUDA, Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Durchstechflasche zu 50 mg Pembrolizumab	Fr. 2117.66	Fr. 2384.05

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.