



## (19175) AFINITOR, Novartis Pharma Schweiz AG

### Erweiterung der Limitierung von (19175) AFINITOR per 1. Mai 2021

#### 1 Zulassung Swissmedic

AFINITOR wurde von Swissmedic per 27. Februar 2013 mit folgender Indikation zugelassen:  
*„In Kombination mit Exemestan zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, Hormonrezeptor positivem, HER2-negativem Brustkrebs nach Versagen einer Behandlung mit Letrozol oder Anastrozol.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 - BOLERO-2– Baselga et al. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520-9.**

BOLERO-2 ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, in welcher Afinitor+Exemestan vs. Placebo+Exemestan geprüft wurde. Zugelassen waren postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2 negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom, die nach einer Therapie mit nicht steroidalen Aromatase-Inhibitoren Letrozol oder Anastrozol ein Rezidiv bekamen oder bei denen eine Progression der Erkrankung auftrat. Die Randomisierung war stratifiziert nach dokumentiertem Ansprechen auf eine vorangegangene Hormontherapie und nach Vorhandensein von viszerale Metastasen. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches anhand der RECIST-Kriterien durch den Prüfarzt beurteilt wurde. Unterstützende PFS-Auswertungen wurden durch eine unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung durchgeführt. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate, die Rate des klinischen Nutzens, Sicherheit, Veränderung der Lebensqualität und die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung im ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Insgesamt wurden 724 Patientinnen im Verhältnis 2:1 auf Everolimus (10mg täglich) + Exemestan (25mg täglich) (n=485) oder auf Placebo+Exemestan (25mg täglich) (n=239) randomisiert. Die mediane Behandlungsdauer betrug 29.5 Wochen bei Patientinnen, die Everolimus erhielten und 14.1 Wochen in der Placebo-Gruppe. Das PFS betrug gemäss radiologischer Beurteilung durch den Prüfarzt bei Einnahme von Everolimus im Median 7.8 Monate vs. 3.2 Monate im Placebo-Arm (HR=0.45, 95% KI 0.38-0.54; p<0.0001). Die unabhängige radiologische Beurteilung ergab für das mediane PFS unter Everolimus 11.0 Monate vs. 4.1 Monate im Placebo-Arm (HR=0.38, 95% KI 0.31-0.48; p<0.0001). Die objektive Ansprechrate lag unter Everolimus bei 12.6% vs. 1.7% (p<0.0001) und die Rate des klinischen Ansprechens lag bei 51.3% vs. 26.4% (p<0.0001). Patientinnen im Placebo-Arm wurden zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht auf Everolimus umgestellt. Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht endgültig. Es konnte bisher kein statistisch signifikanter behandlungsbezogener Unterschied in den Studienarmen bezgl. OS beobachtet werden (HR=0.77; 95% KI 0.57-1.04). Bei allen analysierten Subgruppen wurde ein positiver Behandlungseffekt unter Everolimus beobachtet. Die geschätzte Hazard Ratio lag im Vergleich zu Placebo bei 0.25 bis 0.60.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



## **Studie 2 - Piccart M. et al. 2014 Dec;25(12):2357-62.**

In dieser Studie wurde die finale Analyse des Gesamtüberlebens der BOLERO-2 Studie präsentiert. Bis zum Zeitpunkt des data cutoff im Oktober 2013 waren insgesamt 410 Patientinnen verstorben, davon 55.1% im Everolimus-Arm und 59.8% im Placebo-Arm. 13 Patientinnen wurden weiter behandelt. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens betrug 31.0 Monate unter Everolimus (95% KI 28.0-34.6) vs. 26.6 Monate unter Placebo (95% KI 22.6-33.1). Die Kombination mit Everolimus konnte mit einem Benefit von 4.4 Monaten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zeigen (HR=0.89, 95% KI 0.73-1.10; p=0.14). Die Studie war so konzipiert, dass eine statistische Signifikanz ab einer OS-Verbesserung von 8 Monaten und einem HR von 0.74 aufgezeigt werden konnte.

Die häufigsten poststudy Behandlungen waren Chemotherapie und Hormontherapie, wobei weniger Patientinnen im Everolimus-Arm mit Chemotherapie weiterbehandelt wurden (53% vs. 63%). Die Dauer vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Chemotherapie war für Patientinnen unter Everolimus länger als für Patientinnen unter Placebo: 11.9 Monate (95% KI 10.45-13.08) vs. 6.0 Monate (95% KI 5.09-7.39).

### Zusammenfassung Wirksamkeit

Everolimus in Kombination mit Exemestan verlängert im Vergleich zur Exemestan Monotherapie das PFS um 6.9 Monate (p<0.0001) bei einem nicht signifikanten OS-Benefit von 4.4 Monaten (p=0.14).

### Sicherheit/Verträglichkeit

Studie 1 – Dem Anstieg des PFS steht ein Anstieg der Nebenwirkungen gegenüber. Die häufigsten Nebenwirkungen über alle Grade (Inzidenz ≥ 30%) waren Stomatitis, Infektionen, Hautausschlag, Müdigkeit, Diarrhö und verminderter Appetit. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3-4 (Inzidenz ≥ 2%) waren Stomatitis, Infektionen, Hyperglykämie, Fatigue, Dyspnoe, nichtinfektiöse Pneumonitis und Diarrhö. Unter Everolimus verstarben 14 und unter Placebo 3 Patientinnen aufgrund Krankheitsprogression, wobei bei 1.4% der Patientinnen, die Everolimus erhielten, die Todesursache auf Nebenwirkungen zurückzuführen war. In der Placebogruppe war dies bei 0.4% der Patientinnen der Fall. Das Risiko von schweren Nebenwirkungen nahm mit dem Alter zu. Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Therapieabbruch führte, betrug 21% unter Everolimus und 3% unter Placebo. Diese Rate ist somit viel höher als bei der Behandlung mit Everolimus von pNET (14% vs. 2%) und bei der Behandlung des mRCC (7% vs. 0%). In beiden Behandlungsgruppen wurde kein Unterschied der Zeit bis zu einer Verschlechterung von ≥5% in den globalen und funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30 beobachtet.

Studie 2 - Konsistent mit früheren BOLERO-2 Analysen hatten Patientinnen unter Everolimus mehr Grad 3-4 UAW (55% und 33%) als Patientinnen unter Placebo (29% und 16%). Nach 18 Monaten Follow-up waren die häufigsten UAW: Stomatitis (59% vs. 12%), Hautausschlag (39% vs. 7%), Müdigkeit (37% vs. 27%), Durchfall (34% vs. 19%), Übelkeit (31% vs. 29%), verminderter Appetit (31% vs. 13%). Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3-4 waren Stomatitis (8% vs. <1%), Müdigkeit (4% vs. 1%), Pneumonitis (3% vs. 0%), Hyperglykämie (5% vs. <1%). Insgesamt wurden 26 Todesfälle verzeichnet: 22 unter Everolimus (4.6%) und 4 unter Placebo (1.7%). Unter Everolimus waren die meisten Todesfälle auf Progression des Brustkrebses und 8 Fälle auf UAW zurückzuführen vs. 3 Todesfälle aufgrund Krankheitsprogression und 1 Fall aufgrund UAW unter Placebo. Wird die unterschiedliche Behandlungsdauer der beiden Arme berücksichtigt (29.1 Wochen vs. 14.1 Wochen), so errechnen sich im Everolimus-Arm 5.8% und im Placebo-Arm 3.9% Todesfälle. 62% der Everolimus Patientinnen brauchten eine Dosisreduktion oder einen Therapieunterbruch aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu 5.5% der Patientinnen unter Placebo. 29% unter Everolimus und 5 % unter Placebo brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

### Zusammenfassung Verträglichkeit/Sicherheit

Die unter Afinitor häufiger auftretenden Grad 3/4 UAW scheinen keinen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben. Die nachgereichten Lebensqualitätsdaten, gemessen mit EORTC-QLQ-C30, EORTC BR-23 BS, EORTC BR-23 AS, sind für beide Studienarme vergleichbar. Die Zulassungsinhaberin lieferte Daten von Real World Evidenz Studien, welche zeigen, dass in Realität unter Afinitor weniger Therapie-

abbrüche beschrieben werden als in der BOLERO-2 Studie (12% in der non-interventionellen Beobachtungsstudie STEPAUT, 20% in der non-interventionellen Beobachtungsstudie BRAWO, 29% in BOLERO-2).

Auch wenn in Realität weniger Abbrüche aufgrund von UAW beobachtet werden, so ist die Rate immer noch hoch im Vergleich zur Exemestan Monotherapie (5%) oder im indirekten Vergleich zu Ibrance, wo nur 3% der Patientinnen die Studie aufgrund von UAW abbrechen.

### Beurteilung des BAG

Auf Basis des signifikant besseren PFS bei vergleichbarer Lebensqualität akzeptiert das BAG den nicht-signifikanten OS-Vorteil von Afinitor+Exemestan im Vergleich zur Monotherapie. Das BAG stellt jedoch fest, dass auch ohne Behandlung mit Afinitor mit einer Exemestan Monotherapie ein beachtliches Überleben erreicht wird. Das BAG geht davon aus, dass auch im Kontrollarm Nachfolgetherapien Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. BAG erachtet die Wirkung der Kombination Afinitor+Exemestan im Vergleich zu Exemestan Monotherapie als bescheiden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als erfüllt.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

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

Die bisherigen Packungen Afinitor 5/10mg 30 Tabletten können auch für die neue Indikation eingesetzt werden. Die empfohlene Dosis von Afinitor beträgt laut Fachinformation 10mg in einer täglichen Einmaldosis. Schwerwiegende und/oder untragbare unerwünschte Wirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung mit oder ohne Dosisreduktion von Afinitor erfordern. Sollte eine Dosisreduktion notwendig sein, wird im Vergleich zur bisherigen Tagesdosis eine ca. 50% niedrigere Dosis empfohlen.

### **Medizinischer Bedarf**

Nach wie vor ist offen, welchen Platz die Therapie mit Afinitor in der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs einnimmt. Die Umsatzzahlen zeigen auf, dass Afinitor nicht wie erwartet eingesetzt wird. Gründe dafür dürften die hohe Abbruchrate sowie die fehlende Wirksamkeit bezüglich Gesamtüberleben sein. Hierzu schreibt die Zulassungsinhaberin, dass Afinitor in den aktuellsten Leitlinien aufgeführt werde, und dass mit der nötigen Prophylaxe und Nebenwirkungsmanagement Afinitor auch von Schweizer Ärzten als wichtige Therapieoption angesehen werden würde.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer Behandlung mit Sunitinib oder Sorafenib.  
Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen, progredienten, gut oder mässig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs.  
In Kombination mit Exemestan zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, hormonrezeptor positivem, HER2 negativem Brustkrebs nach Versagen einer Behandlung mit Letrozol oder Anastrozol.“*
- Aufgrund des therapeutische Quervergleichs basierend auf den Tagestherapiekosten in der Hauptindikation Brustkrebs von AFINITOR + Aromasin v.s. Novaldex bei einer durchschnittlichen Dosierung von 30 mg täglich (Fr. 0.67) und Faslodex aufgrund der Therapiekosten nach PFS (Fr. 26.48). Der TQV entsprechend obiger Ausführungen sieht demnach wie folgt aus:

Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Tagestherapie-kosten	PFS	Kurkosten
<b>AFINITOR</b> 10 mg, 30 Tabl	Fr. 3'719.18	1 x täglich	Fr. 123.97		
<b>AROMASIN</b> 25 mg, 30 Dragees	Fr. 79.45	1 x täglich	Fr. 2.65		
<b>NOVALDEX</b> 20 mg, 30 Tabl	Fr. 13.38	1,5 x täglich	Fr. 0.67		
<b>FASLODEX</b> 250 mg, 2 Ftspr	Fr. 581.64	500 mg d1, d15, d29 danach 1 x mtl.	Fr. 26.48	6.5	Fr. 5'234.76
TQV-Niveau AFINITOR					Fr. 10.92
TQV-Niveau AFINITOR 10 mg					Fr. 327.74

- Der TQV-Preis von AFINITOR 10mg, 30 Stk beträgt entsprechend des obenstehenden TQV Fr. 327.74.
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 9. April 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP, Fr. 0.1436/DKK und Fr. 0.1021/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Tabl, 5mg, 30Stk	Fr. 2144.95
Tabl, 10mg, 30Stk	Fr. 2904.02

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabl, 5mg, 30Stk	Fr. 1154.41	Fr. 1327.60
Tabl, 10mg, 30Stk	Fr. 1615.88	Fr. 1833.70