



(20791) IMFINZI, AstraZeneca AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2018

1 Zulassung Swissmedic

IMFINZI wurde von Swissmedic per 11. Juni 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Imfinzi ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung nach einer definitiven platin-basierten Chemoradiotherapie nicht fortgeschritten ist.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1 – PACIFIC (NCT02125461)

Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929

Randomisierte, doppelblinde, Multicenter, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign mit 713 eingeschlossenen Patienten.

Die Randomisierung erfolgte zufällig in die zwei Gruppen Verum und Placebo im Verhältnis 2:1.

Behandlungsdauer: 12 Monate.

Eine Stratifizierung erfolgte nach Alter (<65, vs. ≥65 Jahre), Geschlecht und Raucherstatus (gegenwärtig/früher vs. niemals).

Radiotherapie und Chemotherapie als Vortherapie. Strahlendosis und Kombinationen sind ausgeglichen aufgeteilt zwischen Placebo und Verum.

PD-L1 Expression in den Gruppen:

	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
PD-L1 status – no. (%)		
TC <25%	187 (39.3)	105 (44.3)
TC ≥25%	115 (24.2)	44 (18.6)
Unknown†	174 (36.6)	88 (37.1)

TC <25%: <25% PD-L1 Expression auf den Tumorzellen

TC ≥25%: ≥25% PD-L1 Expression auf den Tumorzellen

Intervention:

Interventionsgruppe: Imfinzi 10 mg/kg i.v. alle 2 Wochen.

Kontrollgruppe: Placebo i.v. alle 2 Wochen

Primäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ereignis (Tumorprogression oder Tod; entsprechend RECIST Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1; verblindete, unabhängige und zentrale Auswertung)

- Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Versterben unabhängig von der Todesursache.

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil lebender und progressionsfreier Patienten 12 und 18 Monate nach Randomisierung
- Objektive Ansprechrate
- Dauer des Therapieansprechens
- Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod
- Zeit bis zum Versterben oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen
- Patient-reported Outcomes (EORCT QLQ-C30 und EORCT QLQ-LC13)
- Immunogenizität
- Verträglichkeits- und Sicherheitsendpunkte

Zusammenfassung wichtigste Studienergebnisse zum Datenschnittpunkt 13. Februar 2017:

Progressionsfreies Überleben (PFS):

Das mediane PFS war unter Imfinzi mit 16.8 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 5.6 Monaten statistisch signifikant länger. Nach 12 und nach 18 Monaten waren noch 55.9% resp. 44.2% der Patienten unter Imfinzi progressionsfrei vs. 35.3% resp. 27.0% unter Placebo.

Ausgereifte Daten zum zweiten primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) liegen noch nicht vor.

Die Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder bis zum Tod war unter Imfinzi signifikant verlängert (19.1 vs. 11.3 Monate, HR=0.62; 95% KI: 0.49-0.78).

Imfinzi verlängerte die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod signifikant von 14.6 Monate unter Placebo auf 23.2 Monate (HR=0.52; 95% KI: 0.39-0.69; p<0.001).

Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Bei $\geq 20\%$ der Patienten: Husten, Müdigkeit, Lungenentzündung, Pneumonitis und Strahlenpneumonitis, Infektionen der oberen Atemwege, Atemnot (Dyspnoe) und Hautausschlag.

Durvalumab kann schwerwiegende Immun-vermittelte Nebenwirkungen auslösen. Diese Immun-vermittelten Reaktionen können alle Organe betreffen. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen von Durvalumab sind Infektionen und infusionsbedingte Reaktionen.

Insgesamt waren die Inzidenz und das Muster der schweren UAW's zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Lungenentzündung, Pneumonitis und Strahlenpneumonitis.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

IMFINZI ist als Einzeldosis-Durchstechflasche zu 120 mg Durvalumab mit 2.4 ml Inhalt (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) und als Einzeldosis-Durchstechflasche zu 500 mg Durvalumab mit 10 ml Inhalt (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) erhältlich.

Die Packungsgrösse ist je Dosisstärke 1 Durchstechflasche.

Die empfohlene Dosis von Imfinzi ist 10 mg/kg alle 2 Wochen für maximal 12 Monate.

Medizinischer Bedarf

Die aktuelle Standardtherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem NSCLC besteht aus einer kombinierten Chemoradiotherapie gefolgt von beobachtendem Abwarten unter bestmöglicher pflegender Unterstützung. Während es in den letzten 10 Jahren enorme Fortschritte in der Therapie des metastasierten NSCLC (Stadium IV) gab, blieb die Standardtherapie für Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium III), dieselbe.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
*„Als Monotherapie nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes für die Behandlung von Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Stadium III, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Chemoradiotherapie nicht fortgeschritten ist.
 Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Voraussetzung für die Therapie ist eine Vortherapie mit ≥ 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie plus begleitender Radiotherapie, ein Alter ≥ 18 Jahre sowie eine geschätzte Restlebenserwartung ≥ 12 Wochen. Die Therapiedauer ist auf 12 Monate beschränkt.“*
- mit folgenden Auflagen:
 - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird IMFINZI nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen: Neue Publikationen der noch laufenden beziehungsweise in der Zwischenzeit abgeschlossenen Studien in der zugelassenen Indikation, Publikationen zu therapierelevanten Guidelines und aktuelle Bewertungen ausländischer Institutionen (NICE, IQWiG, etc.).
 - 6 Monate und 1 Jahr nach Aufnahme von IMFINZI in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von IMFINZI zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu anfangs des 6. Monats (5. Februar 2019) und anfangs des 12. Monats (5. August 2019) nach Aufnahme von IMFINZI in die SL das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 1. März 2019 respektive 1. September 2019 erfolgen kann. Liegt der mittels APV und Preisvergleich mit den oben erwähnten PD-L1 Inhibitoren ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 6 Monate und 1 Jahr nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen FAP, so ist der FAP auf den ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken.
- aufgrund des Preisvergleiches mit den bisher zugelassenen PD-L1 Inhibitoren:

Arzneimittel	Packung	FAP [Fr.]	Dosierung pro 72 kg [mg]	Kosten pro Zyklus [Fr.]	Monatliche Kosten [Fr.]
		FAP [Fr.] / mg			
Opdivo	40 mg	580.45	3 mg/kg alle 2 Wochen → 216 mg / 2 Wochen	3134.46	6268.92 (3134.46x2)
		14.51125			
	100 mg	1451.14			
		14.5114			
Tecentriq	1200 mg	4969.25	1200 mg alle 3 Wochen → 1200 mg / 3 Wochen	4969.25	6625.67 ((4969.25x4)/3)
		4.141041667			
Preisvergleich Ø [Fr.]					6447.295733
FAP aus Preisvergleich für 1 Vial Imfinzi 120 mg / 2.4 ml [Fr.]					537.27
FAP aus Preisvergleich für 1 Vial Imfinzi 500 mg / 10 ml [Fr.]					2238.64

- ohne Innovationszuschlag.
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs mit folgendem Referenzland: Frankreich. Es galt der folgende Wechselkurs: 1 EUR = Fr. 1.16.

Für IMFINZI, 1 Durchstechflasche 120 mg, 2.4 ml resultiert ein APV-Niveau von Fr. 612.48
Für IMFINZI, 1 Durchstechflasche 500 mg, 10 ml resultiert ein APV-Niveau von Fr. 2'552.00

- APV und Preisvergleich mit den aktuell zugelassenen PD-L1 Inhibitoren werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche 120 mg, 2.4 ml	Fr. 574.88	Fr. 676.35
1 Durchstechflasche 500 mg, 10 ml	Fr. 2395.32	Fr. 2688.55

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2020.