



(20375) ZYKADIA, Novartis Pharma Schweiz AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2017

1 Zulassung Swissmedic

(20375) ZYKADIA wurde von Swissmedic per 25. August 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zykadia ist für die Therapie von Patienten mit einem lokalen fortgeschrittenen oder metastasierenden ALK- (anaplastische Lymphomkinase) positivem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) indiziert, falls diese Patienten unter Crizotinib eine Tumorprogression haben oder eine Therapie mit Crizotinib nicht vertragen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit wurde anhand der Studien ASCEND-1 (NCT01283516, X2101), ASCEND-2 (NCT01685060, A2201) und ASCEND-5 (NCT01828112, A2303) beurteilt. ASCEND-1 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase I Dosisfindungsstudie mit anschliessender Expansionsphase. In der Expansionsphase, in der zusätzlich Patienten rekrutiert wurden, erhielten alle Patienten eine Dosis von 750 mg Ceritinib täglich. Mit eingeschlossen waren 246 Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC. Die Gesamtansprechrates (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Sicherheit der Behandlung wurden während einer medianen Beobachtungszeit gemäss Fachinformation von 10.2 Monate (95 % KI 0.1 - 24.1) als sekundäre Endpunkte erfasst:

	ALK-Inhibitor vorbehandelt (n = 163)	ALK-Inhibitor naiv (n = 83)
ORR	56.4 % (95 % KI 48.5 – 64.2)	72 % (95 % KI 61-82)
DOR	8.3 Monate (95 % KI 6.8 - 9.7)	17.0 Monate (95 % KI 11.3 - nicht abschätzbar)
PFS	6.9 Monate (95 % KI 5.6 - 8.7)	18.4 Monate (95 % KI 11.1 - nicht abschätzbar)

ASCEND-2 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase II Studie, bei der die durch den Prüfarzt evaluierte Gesamtansprechrates bei 140 NSCLC-Patienten, die mit einer platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt wurden und unter Crizotinib eine Progression hatten, als primärer Endpunkt erfasst wurde. Diese Gesamtansprechrates betrug 38.6 % (54/140) [95 % KI 30.5, 47.2]. Aus der ASCEND-5 Studie stehen seit Juli 2017 publizierte Daten zum progressionsfreien Überleben und zum Gesamtüberleben aus einer offenen kontrollierten, und randomisierten Phase III Studie zur Verfügung.

ASCEND-5 - Shaw AT et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18(7):874-886.

Die ASCEND-5 Studie ist eine offene, randomisierte kontrollierte multizentrische Phase III-Studie, in der Ceritinib mit Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) verglichen wurde. 231 erwachsene, im median 54 Jahre alte Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die sowohl mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie als auch mit Crizotinib vorbehandelt waren, wurden in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in einen Ceritinib-Arm (n=115) und in einen Chemotherapiearm (n=116) randomisiert. Insgesamt wurden 228 Patienten mit der Studienmedikation behandelt

(Ceritinib: n = 116, Chemotherapie: n = 113, davon Pemetrexed: n = 40, Docetaxel: n = 73). Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) von einem unabhängigen Review-Komitee bestimmt. Das mediane PFS fiel unter Ceritinib im Vergleich zum Chemotherapiearm statistisch signifikant länger aus (5.4 Monate [95 % KI 4.1, 6.9] versus 1.6 Monate [95 % KI 1.4, 2.8]; HR 0.49 [95 % KI 0.36, 0.67; p<0.0001]). Für das Gesamtüberleben (OS) als sekundärer Endpunkt konnte bisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Ceritinib 18.1 Monate [95 % KI 13.4, 23.9] versus Chemotherapie 20.1 Monate [95 % KI 11.9, 25.1]) aufgezeigt werden. Die finale Auswertung des OS ist noch ausstehend. Ein hoher Anteil der Studienteilnehmer im Chemotherapie-Arm (75 Patienten bzw. 69 %) wechselten bei Progression in den Ceritinib-Arm. Deshalb ist es möglich, dass die 20.1 Monate OS im Chemotherapie-Arm teilweise auf die Therapie mit Ceritinib zurückzuführen sind. Ohne Crossover hätte das OS im Chemotherapie-Arm weniger hoch ausfallen können, was die Datenlage für Ceritinib bezüglich des OS verbessern würde. Die mediane Behandlungsdauer war im Ceritinib-Arm mit 30.3 Wochen deutlich länger als im Chemotherapiearm mit 6.3 Wochen. Bezüglich der medianen Behandlungsdauer von 30.3 Wochen im Ceritinib-Arm fällt auf, dass diese länger ist als das PFS unter Ceritinib (5.4 Monate). Dies rührt daher, dass die Patienten die Studienmedikation über die Progression hinaus erhalten konnten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Die zugelassene Indikation sieht entsprechend diesbezüglich keine Einschränkungen vor. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst. Schwere unerwünschte Wirkungen (SUE) traten unter Ceritinib in 49 Fällen (43 %) und unter Chemotherapie in 36 Fällen (32 %) auf.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheitsbedenken bei ZYKADIA sind vor allem gastrointestinaler Art und betreffen die Hepatotoxizität. Die Fachinformation schreibt vor, dass bei den Patienten vor Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung Labortests der Leberfunktion (einschliesslich ALT, AST und Gesamtbilirubin) durchzuführen sind. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) mit einer Inzidenz von ≥ 10 % nennt die Fachinformation Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Abweichungen bei Leberfunktionstests, Abdominalschmerzen, verminderter Appetit, Obstipation, Hautausschlag, Anstieg des Blutkreatinins, ösophageale Störungen sowie Anämie. Als UAW des Grades 3/4 mit einer Inzidenz ≥ 5 % sind Abweichungen bei Leberfunktionstests, Müdigkeit, Diarrhö, Übelkeit und Hyperglykämie aufgeführt. Das BAG geht davon aus, dass diese Daten hauptsächlich auf den Studien ASCEND-1 und ASCEND-2 beruhen. In der ASCEND-5 Studie waren Diarrhö (72 %), Übelkeit (66 %), Erbrechen (52 %), erhöhte Alaninaminotransferase (ALAT) (43 %), verminderter Appetit (42 %), erhöhte Aspartataminotransferase (ASAT) (37 %), Gewichtsverlust (30 %) und Fatigue (27 %) die häufigsten UAW. Das Ausmass dieser UAW wurde hauptsächlich als Grad 1-2 eingeordnet und zu einem kleineren Teil als Grad 3 UAW. Grad 4 trat einzig bei 2 Fällen mit erhöhter ALAT und in 1 Fall der erhöhten ASAT auf. Die UAW waren unter Ceritinib häufiger als unter Chemotherapie. Das BAG geht davon aus, dass diese Unterschiede zum Teil auf die unterschiedliche Therapiedauer in den beiden Studienarmen zurückzuführen sind.

Todesfälle traten in der ASCEND-5 Studie mit folgender Häufigkeit auf:

	Ceritinib (n=115)	Chemotherapie (n=113)
Alle Todesfälle inklusive diejenigen nach der Behandlungszeit	42 % (48)	43 % (50)
Todesfälle während der Therapie	13 % (15)	4 % (5)

Von den 15 Todesfällen im Ceritinib-Arm, die während der Behandlung auftraten, waren 13 bedingt durch die Krankheitsprogression und 2 bedingt durch Komorbiditäten (Ateminsuffizienz und zerebrovaskuläres Ereignis). Im Chemotherapie-Arm konnten alle 5 Todesfälle auf die Krankheitsprogression zurückgeführt werden. Eine mögliche Erklärung der erhöhten Häufigkeit von Todesfällen während der Behandlung im Ceritinib-Arm besteht auch in der längeren Behandlungszeit. In den ersten 6 Wochen der Behandlungszeit war die Häufigkeit der Todesfälle in den beiden Gruppen vergleichbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrößen/Dosierung

ZYKADIA wird in Kapseln zu 150 mg in einer Packung mit 150 Kapseln angeboten. Die angebotene Packungsgrösse deckt den Bedarf von einem Monat (30 Tage). Bei schlechter Verträglichkeit kann die Dosierung in 150 mg Schritten reduziert werden.

Medizinischer Bedarf

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC sind derzeit begrenzt und die 5-Jahres-Überlebensrate ist sehr schlecht (1 % für NSCLC in Stadium IV). Die Patienten leiden unter schwerwiegenden Symptomen und haben eine stark verminderte Lebensqualität. Die Chemotherapie in der zweiten Behandlungslinie zeigt ein deutlich geringeres Ansprechen als die Therapie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib. Ein Drittel der Patienten sprechen nicht auf Crizotinib an. Gegen Crizotinib entwickeln alle Patienten Resistenzen, so dass die Krankheit im Mittel nach 7.7 Monaten fortschreitet. Danach sind Docetaxel oder Pemetrexed und seit der Aufnahme von ALECENSA in die SL auf den 1. August 2017 auch Alectinib als gezielte Therapieoption vergütete Therapien der Wahl.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von Patienten mit einem lokalen fortgeschrittenen oder metastasierenden ALK- (anaplastische Lymphomkinase) positivem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), falls diese Patienten unter Crizotinib eine Tumorprogression haben oder eine Therapie mit Crizotinib nicht vertragen und einen ECOG-Performance Status von 0 bis 2 aufweisen. Im Falle einer Progression ist die Behandlung abzubrechen. ZYKADIA darf nicht mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln zur Behandlung von Lungentumoren kombiniert werden.“
- Unter Berücksichtigung des Preisvergleiches mit ALECENSA mit einem Fabrikabgabepreis von Fr. 5411.70 für eine Packung zu 224 Stück (Bedarf für 28 Tage) auf der Grundlage Monatstherapiekosten von Fr. 5'798.25 (30 Tage).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 5'768.51), dem die Fabrikabgabepreise aus allen neun Referenzländern zu Grunde liegen. 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.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung von APV und TQV im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
150 Kapseln, 150 mg	Fr. 5'783.38	Fr. 6'173.95

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2019