



(19989) Adcetris, Takeda Pharma AG

Definitive Aufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2016

1 Zulassung Swissmedic

Adcetris wurde von Swissmedic per 4. März 2013 mit folgender Indikation zugelassen:

„Adcetris ist für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) indiziert:

nach einer autologen Stammzell-Transplantation oder nach zumindest zwei vorherigen Behandlungen, falls eine Stammzell-Transplantation keine Behandlungsmöglichkeit darstellt.

Adcetris ist für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen grosszelligen Lymphom (sALCL) indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (SG035-0003 – Hodgkin-Lymphoma) – Younes A. et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma, J Clin Oncol 2012: 1-7 sowie Gopal A. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma Blood 2015: 125: 1236-43

Chen R. et al. Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses from a Pivotal Phase II Study of Brentuximab vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. 57th Annual Meeting & Exposition (ASH), 5-8.12.2015

In dieser Studie, einer offenen Phase II-Studie, waren 102 Patienten mit HL mit durchschnittlich 3.5 vorangegangenen systemischen Chemotherapien. Das geschätzte 5-Jahres-Überleben betrug 41% (95% CI: 31%, 51%), mit einem medianen OS von 40.5 Monaten (95% CI: 28.7, 61.9 Bereich [1.8-72.9+]). Das mediane PFS betrug 9.3 Monate, wurde aber nicht in Patienten mit einer CR erreicht. 15 der ursprünglich 102 Patienten blieben am Ende der Studie immer noch in Remission. Von diesen 15 erhielten 6 eine ASCT und 9 haben keine weitere Therapie erhalten.

Studie 2 (SG035-0004 – Systemisches grosszelliges Lymphom (sALCL)) – Pro B. et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study J Clin Oncol 2012: 2190-6 sowie Pro B. et al Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Abstract Nr. 3095, American Society of Hematology, 2014, San Francisco, CA (Poster)

In dieser Studie, einer offenen Phase II-Studie, wurden 58 Patienten mit sALCL mit durchschnittlich 2 vorangegangenen systemischen Chemotherapien aufgenommen. Die objektive Ansprechrage lag bei 86%. 38 Patienten (59%) erreichten eine komplette Remission. Davon blieben 19 Patienten (50%) progressionsfrei. Nach einem medianen Follow-up von 46.3 Monaten betrug das mediane PFS 20.0 Monate. Das mediane Gesamtüberleben wurde während des bisherigen Follow-ups in der Gesamtpopulation noch nicht erreicht.

Studie 3 – Rothe et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience Blood: 2012; 120: 1470-2

Die retrospektive Datenanalyse umfasst 45 Patienten. Die objektive Ansprechrates belief sich auf 60% und 22% der Patienten hatten eine komplette Remission. Progressionsfrei nach 1 Jahr waren 43% der Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8 Monate.

Meta-Analyse 1 - Bonthapally V. et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. Curr Med Res Opin 2015; 31: 1377-89

In dieser Meta-Analyse wurde das mediane Überleben von Brentuximab vedotin mit anderen Therapien bei r/r HL Patienten nach ASCT verglichen. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden 40 publizierte Studien identifiziert, welche Überlebensdaten und insbesondere Kaplan-Meier Kurven bei r/r HL Patienten beinhalteten. Die häufigsten Therapien in diesen 40 Studien waren allogene Stammzelltransplantationen und Chemotherapien. Die Resultate der Meta-Analyse zeigten ein medianes Gesamtüberleben unter Brentuximab vedotin von 40.5 Monaten (95% CI 30.8-NA) verglichen mit 26.4 Monaten (95% CI 23.5-28.5) unter den Therapien in den 40 Studien (n=2518, p<0.0001). Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen Brentuximab vedotin und Chemotherapie, allogener Stammzelltransplantation und anderen Therapien betrug 17.7 (95% CI 10.6-24.7; p<0.0001), 12.5 (95% CI 8.2-16.9; p<0.0001) bzw. 15.2 Monate (95% CI 4.9-25.5; p=0.0037). Für die 11 Studien, in denen alle Patienten eine ASCT hatten (n=662), betrug das mediane Gesamtüberleben 28.1 Monate (95% CI 23.9-34.5). Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen Brentuximab Vedotin und Chemotherapie, ASCT und anderen Therapien betrug 19.0 (95% CI 12.9-25.1; p<0.0001), 9.4 (p>0.05) bzw. 6.8 Monate (95% CI 1.2-12.5; p=0.0018).

Meta-Analyse 2 - Bonthapally V. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. Curr Med Res Opin 2015; 31: 993-1001

In der Meta-Analyse wurde die antitumorale Aktivität von Brentuximab vedotin mit historischen Daten bei r/r HL Patienten nach ASCT anhand der geschätzten, gesamt-kompletten Remissionsrate (overall CR rate) verglichen. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 17 Studien (n = 812) mit einem historisch/experimentellen Agens identifiziert, welche die komplette Remissionsrate (CR) bei r/r HL Patienten nach ASCT untersucht haben. Die geschätzte gesamt-komplette Remissionsrate war nur 11.1% (95% CI 7.0, 17.6, Bereich 0-38.5%), verglichen mit 33.3% (95% CI 25.3, 43.9) unter Brentuximab vedotin (p<0.0001). In der Sensitivitätsanalyse betrug die geschätzte CR Rate für das historische/experimentelle Agens 13.6% (95% CI 8.7, 21.4), wenn nur HL-Studien mit einer CR Rate von >0% eingeschlossen wurden (13 Studien; n=696; p=0.0009 vs brentuximab vedotin) und 9.0% (95% CI 4.9, 16.6), wenn nur HL-Studien eingeschlossen wurden, die eine berichtete und gemessene CR Definition aufwiesen gemäss den Kriterien der Phase II-Studie (SG035-0003) (12 Studien; n=562; p=0.0001 vs. Brentuximab vedotin).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

Informationen gemäss der Arzneimittelfachinformation von Adcetris:

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren: Neutropenie, Thrombozytopenie, Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Fieber, periphere motorische Neuropathie, Hyperglykämie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie mit Demyelinisierung, Tumorlyse-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden am häufigsten beobachtet: periphere sensorische Neuropathie, Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhoe, Neutropenie, Erbrechen, Fieber und Infektionen der oberen Atemwege.

Bei 19% wurde die Behandlung aufgrund unerwünschter Wirkungen abgebrochen. Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führten bei mindestens 2 Patienten mit HL oder sALCL zum Therapieabbruch: periphere sensorische Neuropathie (6%) und periphere motorische Neuropathie (2%).

Neutropenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (11%) machten bei mehr als 5% der Patienten eine Verschiebung der nächsten Infusion um bis zu 3 Wochen erforderlich. Periphere sensorische Neuropathie (8%) machte bei mehr als 5% der Patienten eine Dosisreduktion erforderlich.

Dosisstärken/Packungsgrößen/Dosierung:

Die empfohlene Dosis gemäss der Arzneimittelfachinformation liegt bei 1.8 mg/kg, verabreicht alle 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion. Es sind Packungen zu einer oder zwei Durchstechflaschen à 50 mg vorhanden.

Für Patienten von 55-83 kg Körpergewicht werden 2-3 Durchstechflaschen zu 50 mg pro Zyklus benötigt.

Medizinischer Bedarf:

Das HL und das sALCL sind sehr seltene maligne hämatologische Erkrankungen.

Adcetris kann für Patienten mit schlechter Prognose mit rezidiviertem oder refraktärem HL bzw. sALCL zu einem vollständigen Ansprechen führen oder die Durchführung von potentiellen kurativen Behandlungen ermöglichen. Das Sicherheitsprofil ist für die Patientengruppe annehmbar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit der folgenden Limitierung:

„Für eine Therapiedauer von maximal 16 Zyklen nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer aufgrund der Beurteilung durch den Vertrauensarzt. Zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem CD30 positivem Hodgkin-Lymphom (HL) nach autologer Stammzell-Transplantation (SZT) oder nach zumindest zwei vorherigen Behandlungen, falls eine SZT keine Behandlungsmöglichkeit darstellt sowie zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem (nach Chemotherapie oder SZT) systemischem anaplastischem grosszelligem Lymphom (sALCL).

Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, die erforderlichen Daten laufend im vorgegebenen Internet-tool des Registers, abrufbar auf <http://www.lymphomaregistry.ch>, zu erfassen. Eine schriftliche Einwilligung des Patienten muss vorliegen. Es sind folgende Daten zu erfassen:

- 1) Geburtsjahr, Geschlecht und das Gewicht der Patienten und Indikationsstellung (HL oder sALCL) sowie die Vortherapien für HL oder sALCL,*
- 2) Applikationsdatum, Dosierung und Anzahl verwendete Ampullen von Adcetris pro Zyklus, Zusatztherapien, Datum Therapieende.“*

- Therapeutischer Quervergleich (TQV): Da es neben Adcetris keine Standardtherapie für R/R Patienten in den Indikationen HL und sALCL gibt, kann kein Vergleichspräparat für den TQV herangezogen werden.
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche Trockensubstanz à 50 mg	Fr. 3'613.12	Fr. 3'949.45
2 Durchstechflaschen Trockensubstanz à 50 mg	Fr. 7'226.23	Fr. 7'652.90