



## **(20339), MITEM, Curatis AG**

Mitomycin 20 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung

### **Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. November 2015**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

MITEM Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung (Instillationsset) wurde von Swissmedic per 17. Dezember 2014 mit folgender Indikation zugelassen:

„Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.“

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie Nr. 1: Friedrich MG et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1123-29.**

In der multizentrischen randomisierten Studie erhielten 495 Patienten mit NMIBC (Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma; mittleres bis hohes Risiko) ohne vorherige adjuvante Behandlung nach einer transurethralen Resektion (TUR) 6 wöchentliche Instillationen von MITEM 20 mg oder BCG oder 6 wöchentliche Instillationen von MITEM 20 mg gefolgt von monatlichen Instillationen MITEM 20 mg über 3 Jahre. Die adjuvanten Therapien während 6 Wochen mit MITEM 20 mg oder BCG zeigten ähnliche Rezidivraten (68.6 % vs. 65.5 %). Die Langzeitbehandlung mit MITEM 20 mg konnte die Rezidivrate signifikant reduzieren (86.1 %;  $p=0.001$ ).

**Studie Nr. 2: Tolley DA et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol. 1996 Apr;155(4):1233-8.**

502 Patienten mit oberflächlichem Blasenkrebs (Ta oder T1) nach TUR erhielten randomisiert entweder keine weitere Behandlung (Kontrolle) oder 1 Instillation 40 mg/40 ml Mitomycin (Gruppe 1) oder 5 Instillationen 40 mg/40 ml Mitomycin (Gruppe 2) während einem Jahr. Nach einem medianen Follow-up von 7 Jahren zeigten die Mitomycin-Gruppen eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Intervalls (Kontrolle vs. Mitomycin-Gruppe 1  $p=0.01$ , Kontrolle vs. Mitomycin-Gruppe 2  $p=0.0001$ ). Der Unterschied zwischen den Mitomycin-Gruppen war statistisch nicht signifikant. Es konnte keine signifikante Verbesserung für die sekundären Endpunkte PFS und OS gezeigt werden.

**Studie Nr. 3: Shelley MD et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003231.**

Der systematische Review schloss randomisierte oder quasi-randomisierte Studien ein, in denen die Patienten nach einer TUR eine Therapie mit intravesikalem Mitomycin oder BCG zur Prophylaxe oder Therapie eines Ta oder T1 Blasenkarzinoms erhielten.

Auf der Basis von 6 Studien (1527 Patienten) ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidiv-Rate zwischen Mitomycin und BCG adjuvanter Behandlung ( $p=0.76$ ).

In der Subgruppen-Analyse basierend auf drei Studien mit Hochrisiko-Patienten zeigte BCG bessere Resultate betr. Rezidiv-Rate ( $p=0.012$ ). Ausreichende Daten zur Analyse der Progression oder des Überlebens standen nur aus 2 Studien zur Verfügung. Ein statistischer Unterschied zwischen Mitomycin und BCG konnte nicht ausgemacht werden.

Weiter finden sich in der Literatur diverse Arbeiten, die Instillationen von Mitomycin bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach einer TUR eine Wirksamkeit bescheinigen, was auch in internationalen Richtlinien wie den EUA Guidelines 2014 festgehalten wird.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit von MITEM ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

Gemäss Metaanalyse von Shelley et al. waren lokale Nebenwirkungen (Dysurie, Zystitis, Hämaturie) sowohl mit Mitomycin als auch mit BCG sehr häufig (30 % resp. 44 %). Systemische Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, traten unter Mitomycin in 12% und unter BCG in 19 % der Fälle auf. Es wurden mehr Hautausschläge unter Mitomycin beobachtet.

In der Fachinformation von MITEM werden zudem Pruritus, allergischer Hautauschlag, Kontaktdermatitis und palmoplantares Erythem als häufige Nebenwirkungen beschrieben.

Gemäss Studie von Friedrich et al. war die adjuvante Langzeitbehandlung mit Mitomycin 20 mg gegenüber einer Behandlung über 6 Wochen nicht mit einer erhöhte Toxizität verbunden.

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

Mitomycin wurde in der Dosierung von 20 - 40 mg und verschiedenen Dosierungsschemata (Frühinstillation, Initialbehandlung von 4-8 Wochen, Unterhaltstherapie von 1-3 Jahren) getestet.

Laut Fachinformation werden 20 - 40 mg MITEM (entsprechend 1-2 Durchstechflaschen) in 20 - 40 ml Wasser für Injektionszwecke wöchentlich in die Harnblase instilliert; alternativ 4-10 mg (0.06 - 0,15 mg/kg KG) 1 bis 3 mal pro Woche.

In der klinischen Praxis findet das Dosierungsschema gemäss der Studie von Friedrich et al. mit einer Initialbehandlung von 6 wöchentlichen Instillationen von MITEM 20 mg gefolgt von einer Langzeittherapie von 20 mg 1x monatlich während einem Jahr breite Akzeptanz.

MITEM steht in einer Dosisstärke von 20 mg als Instillationsset zur Verfügung. Das geschlossene System zur Zubereitung und Applikation der Instillationslösung wird den Forderungen der SUVA gerecht.

#### **Medizinischer Bedarf:**

Mitomycin wird in Amerikanischen und Europäischen Richtlinien neben BCG und Epirubicin als Option für die Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms aufgeführt.

Direkte Vergleichsstudien mit Epirubicin fehlen. Die EAU Guidelines 2014 weisen darauf hin, dass BCG gemäss einer grossen Metaanalyse das Rezidivrisiko im Vergleich zu MMC senkt, allerdings wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Progression, Überleben und Todesursache beobachtet. Für die intermediäre Risikogruppe wird nach einer einmaligen perioperativen Frühinstalla-

tion explizit eine einjährige intravesikale Chemotherapie gleichberechtigt zu einer einjährigen intravesikalen Therapie mit BCG aufgeführt.

Intravesikale Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie kann eine therapeutische Alternative bei Patienten mit BCG-Unverträglichkeit sowie bei BCG-Versagern darstellen.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
„Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion“.
- aufgrund des Preisvergleiches mit Epirubicin und OncoTICE auf der Grundlage der Jahresbehandlungskosten, deren Mittel höher ausfällt als die Kosten für MITEM Instillationsset 20 mg, wenn dieses im Durchschnitt 15.33 mal im Jahr benötigt wird ( $15.33 \times \text{Fr. } 119.20 = \text{Fr. } 1827.34$  (FAP)),
- ohne Innovationszuschlag,
- zu folgenden Preisen:

<b>MITEM 20 mg Instillationsset</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
Packung mit 1 Durchstechflasche und Lösungsmittel	Fr. 119.20	Fr. 153.25

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.