



## (18046) IRESSA, AstraZeneca AG

### Änderung der Limitierung per 1. Mai 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von IRESSA wurde von Swissmedic per 19. Mai 2016 wie folgt zugelassen:

„IRESSA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)“.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 (IPASS) – Mok T. et al. Gefitinib or Carboplatin –Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma N ENGL J MED 2009;361:947-57**

Es handelt sich um eine multizentrische, offene, randomisierte, Phase III-Studie. Die Patienten erhielten im Studienarm 1täglich 250 mg Gefitinib und im Kontrollarm 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel IV an Tag 1, Carboplatin AUC 5 oder 6 IV im Zyklus alle 3 Wochen für mehr als 6 Zyklen. In der Subgruppe (n=261, 59.7%) zeigte Gefitinib eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich des PFS (primärer Endpunkt) im Vergleich zur CTx (HR=0.48; 95% CI 0.36-0.64; p<0.001). Für das Overall Survival betrug die HR 0.78 (95% CI, 0.50-1.20) in der Mutations-positiven Subgruppe. Hinsichtlich des Tumor-Ansprechens betrug die objektive Ansprechrate 71.2% unter Gefitinib versus 47.3% unter Carboplatin/Paclitaxel in der Subgruppe mit aktivierenden Mutationen des EGFR (p<0.001). In der Subgruppe ohne aktivierenden Mutationen des EGFR sprachen 1.1% unter Gefitinib und 23.5% auf Carboplatin/Paclitaxel (p=0.001) an. Signifikant mehr Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR in der Gefitinib-Gruppe als in der Carboplatin/Paclitaxel-Gruppe hatten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität, dies wurde mit dem FACT-L Fragebogen (OR 3.01 (95% CI 1.79-5.07) p<0.0001) und mit dem TOI Score (OR 3.96 (95% CI 2.33-6.71) p<0.0001) ermittelt. Die Symptomreduktion wurde mit dem LCS Score bestimmt (OR mit Gefitinib 2.7 (95% CI 1.58-4.62) p=0.0003).

##### **Studie 2 (IFUM) – Douillard J-Y. et al. First-line Gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study Br J Cancer 2014;110:55-62**

Es handelt sich um eine offene, prospektive, multizentrische, einarmige Phase IV-Studie (n=106). Die Behandlung betrug 1 täglich 250 mg Gefitinib. Das ORR (primärer Endpunkt) betrug 69.8% (95% CI 60.5-77.7%). Das PFS betrug 9.7 Monate (95% CI 8.5-11.0%) und 38.5% der Patienten waren nach 12 Monaten progressionsfrei. Die DCR betrug 90.6% (95% CI 83.5%-94.8%) und das OS 19.2 Monate (95% CI 17.0-NR, 27% Maturität).

**Studie 3 (NEJ002) – Maemondo M. et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N Engl J Med 2010;362:2380-8 und Inoue A. et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing Gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). Ann Oncol 2013;24:54-9**

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten wurden entweder mit 1 täglich 250 mg IRESSA oder mit Carboplatin AUC 6 IV und 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel IV an Tag 1 alle 3 Wochen (mind. 3 Zyklen, wenn tolerierbar) behandelt. IRESSA wies ein signifikant längeres PFS auf gegenüber der Chemotherapie bei Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus. Auch die objektiven Ansprechraten waren unter IRESSA bei Patienten mit einem positiven Mutationsstatus signifikant höher (PFS: 10.8 vs. 5.4 Monate, HR 0.30 (95% CI 0.22-0.41) p<0.001); OS (27.7 vs. 26.6 Monate, HR 0.887 (95% CI 0.634; 1.241) p=0.483); ORR (73.7% vs. 30.7%, p<0.001)).

#### Sicherheit/Verträglichkeit

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit einem Auftreten bei mehr als 20% der Patienten waren Diarrhö und Hautirritationen (inkl. Exanthem, Pruritus, trockene Haut und Akne). Diese unerwünschten Wirkungen treten normalerweise im ersten Monat der Behandlung auf und sind im Allgemeinen reversibel. Bei etwa 10% der Patienten wurden Grad 3 oder 4 unerwünschte Wirkungen festgestellt. Bei 3% der Patienten wurde die Therapie wegen unerwünschten Wirkungen abgebrochen. Gelegentlich wurde als schwere Komplikation über eine interstitielle Pneumonie berichtet.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

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

Die empfohlene Dosierung beträgt gemäss der Fachinformation 1 Filmtablette à 250 mg/d. Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Alter, Körpergewicht, ethnischer Herkunft oder Nierenfunktion notwendig. Patienten mit erhöhten Transaminasen aufgrund von Lebermetastasen benötigen keine Dosisanpassung. Es wird eine Packung zu 30 Filmtabletten angeboten. Dies entspricht einer Monatspackung.

#### **Medizinischer Bedarf**

In der Schweiz sind mit IRESSA, Afatinib und Erlotinib zurzeit 3 EGFR-TKI für die Behandlung des EGFR mutierten NSCLC zugelassen.

In den internationalen Leitlinien der NCCN, ESMO und Onkopedia wird empfohlen, dass Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC mit einem EGFR-TKI behandelt werden. Sowohl IRESSA wie auch Afatinib und Erlotinib werden als Erstlinientherapie empfohlen.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln 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 die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Durchschnittlicher Fabrikabgabepreis der Referenzländer: Fr. 2'451.80
- Mit Limitierung:  
*"IRESSA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK"*

- Aufgrund des Preisvergleiches mit GIOTRIF und TARCEVA unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt Fr. 2'972.02
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
30 Filmtabletten à 250 mg	Fr. 2'711.91	Fr. 3'025.70