



## (20591) ZINBRYTA, Biogen Switzerland AG

### Befristete Aufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

ZINBRYTA wurde von Swissmedic per 26. Januar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zinbryta wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) angewendet.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

##### **Studie 1 (DECIDE, Trial 301): Kappos L et al., Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis, in: N Engl J Med. 2015 Oct 8; 373(15): 1418-28**

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign wurde Daclizumab beta (Daclizumab HYP) 150mg s.c. 1mal pro Monat plus Placebo i.m. (zu Interferon  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g) 1mal pro Woche mit Interferon  $\beta$ -1a 30 $\mu$ g i.m. 1mal pro Woche plus Placebo s.c. (zu Daclizumab beta 150mg) 1mal pro Monat bei Patienten mit schubförmig remittierender Multiple Sklerose verglichen. Die Studiendauer betrug mindestens 2 Jahre bis maximal 3 Jahre.

Mit Daclizumab beta konnte die annualisierte Schubrate (ARR, primärer Endpunkt) und die Anzahl neu / neu sich vergrößernde T2 hyperintensive Läsionen bis Wo 96 (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Interferon  $\beta$ -1a i.m. statistisch signifikant gesenkt werden ( $p < 0.0001$ ). Das Risiko für eine Behinderungsprogression (anhaltend während 12 Wochen, sekundärer Endpunkt) und der Anteil schubfreier Patienten bis Woche 144 (sekundärer Endpunkt) konnten in der primären Analyse nicht statistisch signifikant gesenkt werden.

##### **Studie 2 (SELECT): Gold R et al., Daclizumab high-yield-process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in: Lancet. 2013 Jun 22; 381 (9884): 2167-75**

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, dose-ranging Studie im Parallelgruppendesign wurde Daclizumab beta (150mg, 300mg) s.c. 1mal pro Monat mit Placebo 1mal pro Monat bei Patienten mit schubförmig remittierender Multiple Sklerose verglichen. Die Studiendauer betrug 1 Jahr.

Mit Daclizumab beta (150mg, 300mg) konnte die annualisierte Schubrate (ARR, primärer Endpunkt), die mittlere Anzahl neuer Gd-anreichernder Läsionen in 5 MRI Scans von Wo 8 bis Wo 24 (sekundärer Endpunkt), die mittlere Anzahl neuer / neu sich vergrößernde T2 hyperintensive Läsionen bis Woche 52 (sekundärer Endpunkt), der Anteil Patienten (in %) mit Schub zwischen Baseline und Woche 52 (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant gesenkt werden (ARR für Daclizumab beta 300mg versus Placebo:  $p < 0.0002$ , für die anderen Vergleiche in den vorher genannten Endpunkten:  $p < 0.0001$ ). Das Risiko für eine Behinderungsprogression (anhaltend während 12 Wochen, *tertiärer* Endpunkt) konnte für Daclizumab beta 150mg versus Placebo statistisch signifikant gesenkt werden ( $p = 0.0211$ ), nicht jedoch für Daclizumab beta 300mg versus Placebo ( $p = 0.0905$ ).

## Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie mit ZINBRYTA führten, waren hepatische Reaktionen (inkl. erhöhte Serum-Transaminasen) und Hautreaktionen. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Hautausschlag, erhöhte ALT, Depression, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Schmerzen im Oropharynx und Lymphadenopathie. Beobachtet wurden Autoimmun-Hepatitis, erhöhtes Auftreten von Infektionen inkl. schwerwiegender Infektionen. Mögliche Reaktivierungen von Hepatitis B oder Hepatitis-C-Virusinfektionen können nicht ausgeschlossen werden. Gemäss Fachinformation ist ein engmaschiges Monitoring und die Schulung der Patienten verlangt: monatliche Bestimmung der Serum-Transaminasen, Beachtung des Schulungsleitfadens und Aushändigung eines Patientenpasses.

### Zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit

Sowohl in der DECIDE-Studie als auch in der SELECT-Studie konnte die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) mit Daclizumab beta im Vergleich zu Interferon  $\beta$ -1a i.m. bzw. Placebo statistisch signifikant in höherem Ausmass gesenkt werden. Inwiefern ZINBRYTA die Behinderungsprogression verlangsamen kann, ist noch nicht abschliessend beurteilbar.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit kann als befristet erfüllt erachtet werden:

#### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es werden Packungen mit 1 Fertigspritze zu 150mg Daclizumab beta und Packungen mit einem Fertigpen zu 150mg Daclizumab beta angeboten werden. Da ZINBRYTA nicht auftitriert werden muss und 1mal monatlich appliziert werden muss, kann die angebotene Packungsgrösse als zweckmässig erachtet werden.

#### Medizinischer Bedarf

Nach wie vor besteht ein medizinischer Bedarf an neuen MS-Therapeutika, die die Behinderungsprogression verlangsamen oder aufhalten können. Inwiefern aber Daclizumab beta diesen medizinischen Bedarf abdecken kann, ist noch unklar.

### **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]).

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*"Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). Erstverschreibung durch den Facharzt FMH für Neurologie."*
- aufgrund des Preisvergleiches mit Rebif, Avonex, Betaferon, Plegridy auf der Grundlage von Monatstherapiekosten in Höhe von Fr. 1336.99
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches in Höhe Fr. 1802.77
- ohne Innovationszuschlag
- zu folgenden Preisen

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
Fertigspritze 150mg, 1ml	Fr. 1647.51	Fr. 1868.40
Fertigpen 150mg 1ml	Fr. 1647.51	Fr. 1868.40

### **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 29. Februar 2020.**