



(19773) Xgeva, Amgen Änderung der Limitation in der Spezialitätenliste per 1. November 2015

1 Zulassung Swissmedic

Xgeva wurde von Swissmedic per 5. Februar 2014 mit folgenden Indikationen zugelassen:

Bisher:

- Zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie.

Zusätzlich:

- Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit abgeschlossener Skelettreifung mit Riesenzelltumoren des Knochens, die entweder nicht resezierbar sind oder bei denen eine Resektion wahrscheinlich zu hoher Morbidität führen würde.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit von Xgeva in der neuen Indikation wurde durch die drei folgenden Publikationen gezeigt.

Publikation Nr. 1: Thomas D, Henshaw R, Skubitz K et al. 2010, *Lancet Oncology*. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study.

Design: Open label, einarmige Phase 2 Studie, n=37.

Primärer Endpunkt: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Ansprechrate des Tumors, definiert als mindestens 90%ige Eliminierung der Riesenzellen gegenüber der Baseline (oder vollständige Eliminierung der Riesenzellen in Fällen, in denen Riesenzellen < 5% der Tumorzellen ausmachten) zwischen der vierten und neunten Dosis oder durch Röntgenuntersuchung bestätigte Progressionsfreiheit der Zielläsion in Fällen, in denen keine Histopathologie zur Verfügung stand. Laut Biopsiedaten konnten bei allen Patienten $\geq 90\%$ der Riesenzellen eliminiert werden. Bei den radiologisch untersuchten Patienten zeigten 10 von 15 keine Tumorprogression nach 25 Wochen.

Sekundäre Endpunkte: Sekundäre Endpunkte waren die Unterdrückung von Knochenumsatzmarkern (inklusive der prozentualen Änderung von uNTx/Cr und Serum C-Telopeptid I (sCTX)), das Auftreten unerwünschter Ereignisse und das Auftreten von Anti-Denosumab Antikörpern im Serum. Klinischer Nutzen und Knochenaufbau wurden ebenfalls erfasst.

Die mediane Reduktion nach 2 Monaten betrug für den Knochenabbaumarker uNTx 71% ($p=0.0014$) und 79% (71–85) für sCTX ($p<0.0001$) und blieb weiterhin konstant.

Keine neutralisierenden Anti-Denosumab Antikörper konnten nachgewiesen werden. Der klinische Nutzen war bei 84% vorhanden, sie empfanden weniger Schmerzen und Verbesserung im funktionalen Status.



Publikation Nr. 2: Branstetter DG et al., Clinical Research Cancer, 2012. Denosumab Induces Tumor Reduction and Bone Formation in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone.

Design: Proof-of-concept, open-label, einarmige Phase 2, n=37.

Primärer Endpunkt: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Ansprechrate des Tumors, definiert als mindestens 90%ige Eliminierung der Riesenzellen gegenüber der Baseline. Untersucht wurden histopathologische Daten. Falls diese nicht vorhanden waren, wurde die Tumorgrosse radiologisch bestimmt (Woche 25).

Bei 20 Teilnehmern konnten sowohl Baseline Biopsien, wie auch On-Study Biopsien entnommen werden. Laut Biopsiedaten konnte bei allen Patienten $\geq 90\%$ der Riesenzellen eliminiert werden. Klinisch bedeutet das: 17/20 Teilnehmer profitierten von einer Schmerzreduktion oder von verbessertem Allgemeinzustand. Allerdings nahm die Mehrzahl der Patienten schon während der Baseline keine starken Opioide. Die Autoren mahnen zur Vorsicht bei der Interpretation: Baseline Charakteristika variierten beträchtlich und der Zeitpunkt der histologischen Entnahme war abhängig vom Urteil des Studienarztes.

Sekundäre Endpunkte: Biopsien wurden während der Studie entnommen und auf Tumor Morphologie, sowie RANK und RANKL Expression untersucht. Ebenso wurde Caspase-3 als Apoptosemarker untersucht. RANKL-positive Tumorzellen nahmen ab und neues Knochengewebe (13/20) trat an die Stelle der RANKL-positiven Tumorzellen.

Eine biochemische Analyse der Caspase-3 Aktivität ergab keinen Unterschied zwischen Baseline und Behandlung.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) Meldungen wurden ebenfalls erfasst, jedoch lässt sich aufgrund der kleinen Population keine Aussage über die Häufigkeit und über den Kausalzusammenhang treffen.

Publikation Nr. 3: Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al, Lancet Oncology, 2013. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open label, parallel-group, phase 2 study

Design: Diese Phase-2-Studie wurde open-label und in parallelen Gruppen durchgeführt (3 Kohorten). Dauer bis zur Interimsanalyse: 09. September 2008 – 25. März 2011. Fortlaufen der Studie für Langzeitanalysen. N=282

Kohorte 1: GCTB (giant cell tumour of bone) inoperable Patienten (n=170)

Kohorte 2: GCTB Patienten mit Möglichkeit zur Operation, bei denen eine Operation aber mit erhöhter Morbidität einhergegangen wäre (n=101)

Kohorte 3: Studienteilnehmer mit GCTB einer früheren Denosumab Studie (n=11).

Einschlusskriterium für Sicherheits- und Effizienzanalyse war mindestens eine Denosumab-Injektion. Die mediane Anzahl Verabreichungen betrug 13 und die mediane Behandlungsdauer waren 10.4 Monate.

Primärer Endpunkt: Sicherheit und Abnormitäten in den Laborbefunden. Grad 3, 4, oder 5 UAWs hatten insgesamt 18% der Patienten, darunter waren Hypophosphatämie (3%), Anämie, Rückenschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten mit je 1% am häufigsten. 14 Patienten (5%) brachen die Therapie aufgrund UAW ab, jedoch wurden all diese UAW nur je einmal genannt.

Klinisch: Sicherheitsprofil gut, 5% haben die Studie aufgrund UAW verlassen. Schwere UAW wie Osteonekrose im Kieferbereich und Hypokalzämie kamen selten vor.



Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zur Progression (Kohorte 1) und der Anteil an Patienten ohne Operation in Kohorte 2 nach 6 Monaten. 96% der Teilnehmer aus Kohorte 1 hatten keine Verschlechterung der Krankheit nach einem medianen 13-monatigen Follow-up. In Kohorte 2 hatten 74% keine Operation nötig und von den übrigen 26% hatten 62% (16 Personen) eine Operation, die besser verlief als erwartet. Klinisch: Keine Krankheitsverschlechterung, weniger Operationen, besser verlaufende Operationen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

Sehr häufige Nebenwirkungen sind Diarrhoe (20.1%) und Dyspnoe (20.0%). Häufig kommt Hypokalzämie (nach Markteinführung schwere symptomatische Hypokalzämie, einschliesslich tödlicher Fälle), Hypophosphatämie, übermässiges Schwitzen und Osteonekrose im Kieferbereich vor. Gelegentlich kommen Infektionen des Unterhautgewebes vor, selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen und atypische Femurfrakturen beobachtet.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Xgeva wird zu 120 mg Injektionslösungen angeboten. Dies entspricht einer Einmaldosierung (subkutane Injektion), welche unter Aufsicht von Fachpersonal injiziert wird. Die Injektion erfolgt einmal pro Monat mit einer zusätzlichen „Loading“ Dosis von 120 mg an Tag 8 und 15 der Behandlung.

Medizinischer Bedarf:

Der Riesenzelltumor des Knochens (giant cell tumour of the bone, GCTB) ist ein seltener Tumor des Knochens (etwa 6% aller Knochentumore), der in meist gutartiger, jedoch lokal aggressiver Form auftritt. Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens steht zum jetzigen Zeitpunkt nur eine Operation als wirksame Therapieoption zu Verfügung, die in 90% der Fälle den Tumor vollständig entfernen kann. Einige Patienten können aber aufgrund der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors nicht operativ behandelt werden.

Als bisherige Therapie wurden Bisphosphonate eingesetzt, die aber nur unzureichende Wirkung zu haben scheinen. Einen direkten Vergleich von Bisphosphonaten mit Denosumab beim GCTB gibt es leider nicht, und so kann die Überlegenheit von Denosumab gegenüber Verum oder Placebo nur angenommen werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie. Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit abgeschlossener Skelettreifung mit Riesenzelltumoren des Knochens, die entweder nicht resezierbar sind oder bei denen eine Resektion wahrscheinlich zu hoher Morbidität führen würde.“
- aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells nach Artikel 65f KVV.
- ohne Innovationszuschlag



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Kranken- und Unfallversicherung

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Xgeva Inj Lös 120 mg/1.7ml, Durchstf 1.7 ml	Fr. 457.41	Fr. 541.50