



(18541) REVLIMID, Celgene GmbH

Erweiterung der Limitierung von (18541) REVLIMID per 1. Dezember 2019

1 Zulassung Swissmedic

REVLIMID wurde von Swissmedic mit folgender neuen Indikation zugelassen:

«Revlimid ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation.»

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 CALGB 100104 – Holstein et al. Lancet Haematol 2017, e431-e442

Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit aktivem Behandlungsbedürftigem multiplem Myelom und ohne bisherige Progression nach der initialen Therapie wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 innerhalb von 90 - 100 Tagen nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) auf die Lenalidomid-Erhaltungstherapie oder den Placebo-Arm randomisiert.

Die Lenalidomid-Erhaltungsdosis betrug 10 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen (und wurde bei Verträglichkeit nach 3 Monaten auf 15 mg einmal täglich erhöht), und die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Insgesamt wurden 460 Patienten randomisiert: 231 Patienten auf Lenalidomid und 229 Patienten auf Placebo.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug beim Daten Cut-off 81.9 Monate. Das Risiko einer Progression oder Tod war zugunsten von Lenalidomid um 39 % vermindert (HR = 0.61, 95%-KI = 0.48-0.76; $p < 0.001$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 56.9 Monate im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 29.4 Monaten im Placebo-Arm.

In der OS-Analyse betrug die beobachtete HR 0.61 (95%-KI = 0.46 – 0.81;) für Lenalidomid gegenüber Placebo und wies auf ein um 39 % vermindertes Sterberisiko hin. Das mediane Gesamtüberleben betrug 111 Monate im Lenalidomid-Arm, verglichen mit 84 Monaten im Placebo-Arm.

Studie 2 IFM 2005-02

Patienten, die bei Diagnosestellung unter 65 Jahre alt waren und sich einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender ASZT unterzogen und zum Zeitpunkt der hämatologischen Erholung zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht hatten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Innerhalb von 6 Monaten nach der ASZT wurden die Patienten auf die Lenalidomid-Erhaltungstherapie oder den Placebo-Arm randomisiert. Nach zwei Lenalidomid-Konsolidierungszyklen (25 mg/Tag an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus) betrug die Lenalidomid-Erhaltungsdosis 10 mg einmal täglich (1-28 eines 28-Tage-Zyklus; und wurde bei Verträglichkeit nach 3 Monaten auf 15 mg einmal täglich erhöht). Die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt.

Insgesamt wurden 614 Patienten randomisiert: 307 Patienten auf Lenalidomid und 307 Patienten auf Placebo.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug beim Daten Cut-off 96.7 Monate. Das Risiko einer Progression der Erkrankung oder Tod war um 43 % zugunsten von Lenalidomid vermindert (HR = 0.57, 95%-KI = 0.42-0.76; $p < 0.001$).

Das mediane PFS betrug 44 Monate im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 24 Monaten im Placebo-Arm.

In der OS-Analyse betrug die beobachtete HR 0.90 (95%-KI = 0,72 – 1,13;) für Lenalidomid gegenüber Placebo. Das mediane Gesamtüberleben betrug 106 Monate im Lenalidomid-Arm, verglichen mit 88 Monaten im Placebo-Arm.

Vergleichende Wirksamkeit vs. Standardtherapien

Für die drei Substanzen Lenalidomid, Bortezomib, und Thalidomid liegen positive Studienergebnisse mit Verlängerung des progressionsfreien und teilweise auch des Gesamtüberlebens vor.

- Thalidomid (Contergan) konnte eine Verlängerung des PFS zeigen, ist aber hinsichtlich der Verträglichkeit über längere Dauer verabreicht durch eine nicht-hämatologische Toxizität problematisch. Insbesondere die periphere Polyneuropathie schränkt die Lebensqualität der Patienten relevant ein. Keine Zulassung in der Schweiz.
- Für die kombinierte Induktions- und Erhaltungstherapie mit Bortezomib konnte ein verbessertes PFS und OS im Vergleich zu Thalidomid gezeigt werden (Sonneveld et al. J Clin Oncol. 2012, 30(24):2946-55 2012). Dabei scheinen vor allem die Hochrisiko-Subgruppen (17p-Deletion oder Niereninsuffizienz) zu profitieren. Auch für Bortezomib gilt periphere Polyneuropathie als häufige und relevante Komplikation mit relevanter Einbusse der Lebensqualität.

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid bei Patienten mit multiplen Myelom nach ASZT wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, zweiarmligen Parallelgruppenstudien der Phase III untersucht. Die Studien zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunkts PFS, d.h. eine Risikominderung von rund 40 % zugunsten der Lenalidomid-Erhaltungstherapie.

Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bei den Zulassungsstudien nur in CALGB 100104 eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung des OS, nicht aber in IFM 2005-02. Die prospektiv geplante Metaanalyse der gepoolten Patientendaten von IFM 2005-02, CALGB 100104 und GIMEMA zeigte jedoch einen Gesamtüberlebensvorteil (McCarthy et al. J Clin Oncol 35, 0732-183X).

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Die schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie häufiger ($\geq 5\%$) als unter Placebo beobachtet wurden, waren: Pneumonien (10.6 %) und Lungeninfektionen (9.4 %).

Die unerwünschten Wirkungen, die in beiden Studien unter der Lenalidomid- Erhaltungstherapie häufiger als unter Placebo beobachtet wurden, waren: Neutropenie (79.0 %), Thrombozytopenie (72.3 %), Diarrhoe (54.5 %), Bronchitis (47.4 %), Nasopharyngitis (34.8 %), Muskelspasmen (33.4 %), Rash (31.7 %), Leukopenie (31.7 %), Asthenie (29.7 %), Husten (27.3 %), Infektionen der oberen Atemwege (26.8 %), Fatigue (22.8 %), Gastroenteritis (22.5 %), Anämie (21 %) und Fieber (20.5 %).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Die empfohlene Initialdosis beträgt 10 mg Revlimid oral einmal täglich kontinuierlich (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) und wird bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt. Nach drei 28-Tage-Zyklen kontinuierlicher Erhaltungstherapie mit Revlimid kann die Dosis bei Verträglichkeit auf 15 mg oral einmal täglich erhöht werden.

Die bereits in der SL verfügbaren Dosierungen beinhalten die für die neue Indikation erforderlichen Dosisstärken von 10 mg und 15 mg in Packungsgrössen zu 21 Kapseln.

Medizinischer Bedarf

Die ASZT ist etablierter Standard in der Erstlinientherapie von Myelom-Patienten unter 65 Jahren mit gutem körperlichen Allgemeinzustand. Diese Patienten erhalten üblicherweise eine Induktionstherapie

und eine hochdosierte Chemotherapie mit Melphalan, gefolgt von einer ASZT. Dieser Behandlungsansatz ist seit mehr als 20 Jahren etablierter Therapiestandard. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es jedoch zwei bis drei Jahre nach ASZT zu einem Rückfall.

Sind bestimmte genetische Risikokonstellationen nachweisbar, kommt für die Patienten neben der autologen auch eine allogene (Fremdspender) Stammzelltransplantation infrage.

Wird keine vollständige Remission erreicht, können Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation nach drei bis sechs Monaten wiederholt werden (Tandemtransplantation).

Die Erhaltungstherapie mit den Substanzen Lenalidomid, Bortezomib und Thalidomid werden in Leitlinien erwähnt. Für alle drei Substanzen liegen positive Studienergebnisse mit Verlängerung des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens vor.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- Mit folgender Ergänzung der Limitierung:

Befristete Limitation bis am 30. November 2021

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation.

Die Vergütung für die ersten 24 Monate effektiver Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation erfolgt zu den aufgeführten SL-Preisen zum Zeitpunkt des Bezugs.

Die Celgene GmbH vergütet bei einer Therapiedauer darüber hinaus (ab Monat 25) nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung REVLIMID 50 % des Fabrikabgabepreises zurück.

Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Rückvergütung gilt für Behandlungen, die ab 1. Dezember 2019 initiiert werden.

- Mit Auflagen.
- Ohne Therapeutischen Quervergleich (TQV), da zurzeit keine zugelassene Therapiealternative zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation zur Verfügung steht.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 14. Oktober 2019 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:

Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

REVLIMID	APV (FAP)
21 Kapseln, 2.5 mg	Fr. 4'967.78
21 Kapseln, 5 mg	Fr. 5'171.42
21 Kapseln, 7.5 mg	Fr. 5'363.17
21 Kapseln, 10 mg	Fr. 5'415.64
21 Kapseln, 15 mg	Fr. 5'654.95
21 Kapseln, 20 mg	Fr. 5'916.28
21 Kapseln, 25 mg	Fr. 6'138.18

- Zu folgenden Preisen:

REVLIMID	FAP	PP
21 Kapseln, 2.5 mg	Fr. 4'918.50	Fr. 5'287.45
21 Kapseln, 5 mg	Fr. 5'050.71	Fr. 5'423.00

21 Kapseln, 7.5 mg	Fr. 5'182.92	Fr. 5'558.50
21 Kapseln, 10 mg	Fr. 5'315.13	Fr. 5'694.00
21 Kapseln, 15 mg	Fr. 5'586.20	Fr. 5'971.85
21 Kapseln, 20 mg	Fr. 5'865.73	Fr. 6'258.35
21 Kapseln, 25 mg	Fr. 6'145.26	Fr. 6'544.90

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. November 2021.