



## (18541) REVLIMID, Celgene GmbH

### Änderung der Limitierung per 1. Juni 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von REVLIMID wurde von Swissmedic per 28. Juni 2016 wie folgt zugelassen:

*„REVLIMID in Kombination mit Dexamethason oder REVLIMID in Kombination mit Melphalan und Prednison, jeweils gefolgt von einer REVLIMID Erhaltungstherapie, ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.*

*REVLIMID in Kombination mit Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die wenigstens eine vorangegangene medikamentöse Therapie erhalten haben.*

*REVLIMID ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge von myelodysplastischem Syndrom mit niedrigem oder intermediärem Risiko 1 in Verbindung mit einer zytogenetischen Deletion 5q-Anomalie mit oder ohne weitere zytogenetische Anomalien.*

*REVLIMID ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach vorangegangener Therapie, welche Bortezomib und Chemotherapie/Rituximab umfasste.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 (FIRST [MM-020]) – Benboubker L et al. Lenalidomid and Dexamethason in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. N Engl J Med. 2014; 371: 906-17 & US Fachinformation**

In der offenen, randomisierten Phase III-Studie FIRST wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid (REVLIMID, Rd) kontinuierlich verabreicht bis zur Progression (Rd) oder für einen Zeitraum von 18. Zyklen (Rd 18) mit MPT (Melphalan-Prednison-Thalidomid) für 18 Zyklen bei 1'623 Patienten verglichen.

Das mediane PFS als primären Endpunkt war für Rd signifikant länger ( $p < 0.001$ ) und betrug 25.5 Monate, 20.7 Monate mit Rd 18 und 21.2 Monate für MPT. Das Gesamtüberleben mit dem Cut-off vom 3. März 2014 betrug 58.9 Monate für Rd, 56.7 Monate für Rd 18 und 48.5 Monate für MPT. Die Gesamtansprechrate betrug 75% für Rd, 73% für Rd 18 und 62% für MPT.

Klinisch relevante gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Messwerte verbesserten sich generell in allen Behandlungsgruppen. Die Rd-Behandlung war assoziiert mit klinisch relevanten Verbesserungen in HRQoL. Behandlungsnebenwirkungs-Scores waren signifikant besser in der Rd- als in der MPT-Gruppe.

##### **Studie 2 (MM-015) – Palumbo A. et al. Continuous Lenalidomid Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2012; 366: 1759-69**

In einer zweiten Phase III-Studie (MM-015) wurde die Wirksamkeit einer MP-Therapie (Melphalan-Prednison) alleine oder in Kombination mit REVLIMID (MPR) bzw. in Kombination mit einer anschliessenden REVLIMID-Erhaltungstherapie (MPR-R) bei 459 Patienten getestet. Das mediane PFS war mit MPR-R (31 Monaten) im Vergleich zu MPR (14 Monate;  $p < 0.001$ ) bzw. MP (13 Monate;  $p < 0.001$ ) signifikant

länger. Der PFS-Benefit assoziiert mit MPR-P war konsistent über alle Subgruppen ausser bei jenen Patienten, die älter als 75 Jahre alt sind.

Bei Patienten zwischen 65 bis 75 Jahre zeigte MPR-R eine signifikante PFS-Verlängerung (Median 31 Monate) verglichen mit MRP (Median 15 Monate; HR 0.48;  $p < 0.001$ ) und MP (Median 12 Monate; HR: 0.30;  $p < 0.001$ ). In dieser Altersgruppe, verbesserte auch MPR das PFS verglichen mit MP (HR: 0.62;  $p = 0.006$ ). Bei Patienten älter als 75 Jahre, war das mediane PFS 19 Monate mit MRP-R, 12 Monate mit MPR und 15 Monate mit MP.

43 Patienten (28%) in der MPR-R-Gruppe, 52 Patienten (34%) in der MPR-Gruppe und 45 Patienten (29%) in der MP-Gruppe verstarben. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 70% mit MPR-R, 62% mit MPR und 66% mit MP.

#### Sicherheit/Verträglichkeit

Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden:

In einer offenen 3-armigen Phase III Studie erhielten 535 Patienten eine Kombination aus Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason bis zur Progression der Erkrankung (Rd), 541 Patienten die Kombination aus Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason bis zum Abschluss von achtzehn 28 Tages-Zyklen (Rd18) und 547 Patienten die Kombination aus Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT).

Schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd und Rd18) häufiger ( $\geq 5\%$ ) als unter Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) beobachtet wurden, waren:

- Pneumonie (9.8%)
- Nierenversagen (auch akutes; 6.3%)

Nebenwirkungen, die unter Rd bzw. Rd18 häufiger als unter MPT beobachtet wurden, waren: Diarrhoe (45.5%), Fatigue (32.8%), Rückenschmerzen (32.0%), Asthenie (28.2%), Schlaflosigkeit (27.6%), Hautausschlag (24.3%), Appetitlosigkeit (23.1%), Husten (22.7%), Fieber (21.4%) und Muskelkrämpfe (20.5%).

Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden:

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten 3-armigen Phase III-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Melphalan, Prednison und Lenalidomid (MPR) gefolgt von einer Monotherapie mit Lenalidomid als Erhaltungstherapie beurteilt. 152 Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit der oral verabreichten MPR-Kombination, gefolgt von Lenalidomid als Erhaltungstherapie (MPR+R), 153 Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit der oral verabreichten MPR-Kombination, gefolgt von Erhaltungstherapie mit einem Placebo (MPR), und 154 Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit der oral verabreichten MP-Kombination mit Placebo, gefolgt von Erhaltungstherapie mit Placebo.

Schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter MPR+R bzw. unter MPR häufiger ( $\geq 5\%$ ) als unter MP beobachtet wurden, waren:

- Febrile Neutropenie (6.0%)
- Anämie (5.3%)

Nebenwirkungen, die unter MPR+R bzw. MPR häufiger als unter MP beobachtet wurden, waren: Neutropenie (83.3%), Anämie (70.7%), Thrombozytopenie (70.0%), Leukopenie (38.8%), Obstipation (34.0%), Diarrhoe (33.3%), Hautausschlag (28,9%), Fieber (27.0%), periphere Ödeme (25.0%), Husten (24.0%), Appetitlosigkeit (23.7%) und Asthenie (22.0%).

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

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

REVLIMID in Kombination mit Dexamethason:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 25 mg REVLIMID oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal

täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die Behandlung mit REVLIMID und Dexamethason kann bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

#### Revlimid in Kombination mit Melphalan und Prednison gefolgt von einer Erhaltungsmonotherapie bei nicht transplantierbaren Patienten:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 10 mg/Tag REVLIMID oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen über bis zu 9 Zyklen, Melphalan 0.18 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, Prednison 2 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

Patienten, die 9 Zyklen abgeschlossen haben oder die die Kombinationstherapie wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende führen können, erhalten REVLIMID allein, 10 mg/Tag oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, bis zur Progression der Erkrankung.

#### **Medizinischer Bedarf**

REVLIMID stellt eine neue therapeutische Alternative für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom dar. Bisher ist lediglich VELCADE (Bortezomib) (in Kombination mit Melphalan und Prednison) in dieser Indikation zugelassen und vergütet.

Das Therapieziel ist, die Patienten möglichst lange progressionsfrei zu halten.

Es gibt keine kontrollierten klinischen Studien, welche die Wirksamkeit von REVLIMID direkt mit VELCADE vergleichen. Es liegt jedoch eine "Network Meta Analysis" von Weisel et al. (2016) vor, die einen Vergleich (indirekt) von REVLIMID mit VELCADE ermöglichen.

Für betroffene Schweizer Patienten steht momentan keine vergütete Alternative zu VELCADE in der ersten Behandlungslinie zur Verfügung. Es besteht Bedarf an weiteren Arzneimitteln.

#### **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. 5'436.21 (REVLIMID 10 mg), Fr. 6'164.65 (REVLIMID 25 mg)
- Mit Limitierung:  
*„Zur Behandlung von*
  - *erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind, in Kombination mit Dexamethason oder in Kombination mit Melphalan und Prednison, jeweils gefolgt von einer Revlimid Erhaltungsstherapie bis zur Progression oder Unverträglichkeit,*
  - *Patienten mit multiplem Myelom, die wenigstens eine vorangegangene medikamentöse Therapie erhalten haben in Kombination mit Dexamethason,*
  - *Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge von myelodysplastischem Syndrom mit niedrigem oder intermediärem Risiko 1 in Verbindung mit einer zytogenetischen Deletion 5q-Anomalie mit oder ohne weitere zytogenetische Anomalien,**Nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes.“*

- Aufgrund des Preisvergleiches mit VELCADE auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt Fr. 6'653.77 (REVLIMID 25 mg) sowie 4'438.79 (REVLIMID 10 mg).
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
21 Kapseln à 2.5 mg	Fr. 4'918.50	Fr. 5'287.45
21 Kapseln à 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 Änderung der Limitation ist befristet bis zum 31. Mai 2019**