



(20544) EMLICITI, Bristol-Myers Squibb SA

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2017

1 Zulassung Swissmedic

EMLICITI wurde von Swissmedic per 6. Juni 2016 mit folgender Indikation zugelassen:
EMLICITI ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor eine oder mehrere Therapien erhalten haben, und die eine Progredienz oder eine Unverträglichkeit zur letzten Therapie gezeigt haben.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 - ELOQUENT-2 (CA204-004): Lonial S. et al. N Engl J Med 2015;373:621-31

Studie 2 –ELOQUENT-2 Update: Dimopoulos M. et al. Präsentation am Jahreskongress „American Society of Hematology“ (ASH) 2015.

ELOQUENT-2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III Studie. Einschlusskriterien: vorbehandelte Patienten (1 bis 3 vorangegangene Therapien) mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie; ≥ 18 Jahre alt; Kreatinin Clearance ≥ 30 ml/min. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Rückzug des Einverständnisses durchgeführt.

Intervention:

Zyklen à 28 Tagen

- Elotuzumab-Gruppe: Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason
- Kontrollgruppe: Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab-Gruppe:

Elotuzumab 10 mg/kg i.v: Zyklus 1 & 2: Tag 1, 8, 15, 22.
Elotuzumab 10 mg/kg i.v: Zyklus 3 & folgende: Tag 1, 15
Lenalidomid 25 mg oral: Tag 1-21
Dexamethason Oral: Tag 1, 8, 15, 22
28 mg oral: an Tagen mit Emlipiciti
40 mg oral: an Tagen ohne Emlipiciti

Kontrollgruppe:

Lenalidomid 25mg oral: Tag 1-21
Dexamethason 40mg oral: Tag 1, 8, 15, 22

Zur Vorbeugung von infusionsbedingten Reaktionen erhielten Patienten in der Elotuzumab -Gruppe eine Prämedikation, bestehend aus Diphenhydramin (H1-Rezeptorantagonist), Ranitidine (H2-Rezeptorantagonist), Dexamethason und Paracetamol.

Zyklus	28-Tage Zyklen 1 & 2				28-Tage Zyklen 3+			
Tag des Zyklus	1	8	15	22	1	8	15	22
Prämedikation	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) intravenös	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25mg) oral	Tage 1-21				Tage 1-21			
Dexamethason (mg) oral	28	28	28	28	28	40	28	40

In der Zulassungsstudie ELOQUENT-2 konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Elotuzumab und Lenalidomid im Vergleich zur Kontrollgruppe ein um 4.5 Monate statistisch signifikant verlängertes mPFS bewirkte (19.4 Mte vs. 14.9 Mte; HR: 0.7; 95% KI: 0.57-0.85; p<0.001). Die Reduktion des Progressionsrisikos betrug 30%. Die Gesamtansprechrate unter Elotuzumab war im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant verbessert (79% vs. 66%; OR: 1.9; 95% KI: 1.4-2.8; p<0.001). Im 3-Jahres-Follow-up wurde mit Elotuzumab ein um 4.1 Monate verlängertes medianes OS erreicht (43.7 Mte vs. 39.6 Mte). Die Gesamtmortalität wurde um 23% reduziert (HR: 0.77; 95% KI: 0.61-0.97; p=0.0257). Unter Elotuzumab konnte zudem eine mit der Kontrollgruppe vergleichbare Lebensqualität erzielt werden.

Sicherheit/Verträglichkeit

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der nicht von Cytochrom-P-450-Enzymen oder anderen metabolisierenden Enzymen abgebaut wird. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind somit nicht zu erwarten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die in mehr als 30% der Patienten mit Grad 3 oder 4 auftraten, waren in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Anämie, Neutropenie, Müdigkeit, Diarrhö, Pyrexie). Die Inzidenz für Infektionen wie auch für das Auftreten von primären Malignitäten war im Elotuzumab-Arm höher als im Kontrollarm (Infektionen: 81% vs. 74%). Unter Elotuzumab kam es im Vergleich zur Kontrolle zu weniger Studienabbrüchen (65% vs. 79%), wobei Abbrüche am häufigsten auf die Krankheitsprogression zurückzuführen waren. Infusionsbedingte Reaktionen führten in zwei Patienten zu einem Therapieabbruch.

Es ist noch unklar, welchen Platz die Kombinationstherapie EMLICITI und REVLIMID im Vergleich zu anderen Therapien einnehmen wird. Aus diesem Grund, und weil die finale Analyse der ELOQUENT-2 Studie ausstehend ist, erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Dosis von Elotuzumab beträgt für die Zyklen 1 & 2 10mg/kg Körpergewicht (KG) wöchentlich, für die darauffolgenden Zyklen 10mg/kg KG 2-wöchentlich. Die Behandlung sollte bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Vor jeder Dosis Elotuzumab erhalten die Patienten eine Prämedikation zur Behandlung der infusionsbedingten Reaktionen.

Es werden Packungen zu einer Durchstechflasche à 400 mg und 300 mg angeboten. Das Durchschnittsgewicht der Schweizer Bevölkerung beträgt 72 kg. Somit erhalten Patienten im Schnitt 720 mg Elotuzumab pro Anwendung.

Körpergewicht (kg)	30	40	50	60	70	80	90	100	110
Benötigte Dosis (mg)	300	400	500	600	700	800	900	1'000	1'100
Anzahl Vials à 300 mg	1		2	2	1		3	2	1
Anzahl Vials à 400 mg		1			1	2		1	2

Medizinischer Bedarf

Beim rezidivierenden multiplen Myelom (rMM) handelt es sich um eine Orphan-Indikation. Diese Erkrankung zeichnet sich durch zahlreiche Rezidiven mit zunehmend vorübergehenden Remissionen aus und führt schliesslich zu Behinderungen mit Herabsetzung der Lebensqualität und zum Tod, verursacht durch direkt mit dem Myelom zusammenhängenden Komplikationen (CRAB-Kriterien: erhöhter Calciumspiegel, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen sowie Infektionen). Rund die Hälfte der Patienten mit MM verstirbt innerhalb von 5 Jahren unter den heute erhältlichen Therapien. Alle Patienten mit MM erleiden früher oder später einen Rückfall. Die anschliessende Remissionsdauer verkürzt sich mit jeder weiteren Behandlungslinie und ist umso kürzer, wenn der Patient auf heute etablierte Therapien nicht mehr anspricht. Es besteht medizinischer Bedarf für neue Therapiemöglichkeiten.

Die aktuellen Therapien des rMM sind:

- Lenalidomid (Revlimid) in Kombination mit Dexamethason, für Patienten, die wenigstens eine vorangegangene medikamentöse Therapie erhalten haben.
- Bortezomib (Velcade), für Patienten, welche mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben.
- Pomalidomid (Imnovid) in Kombination mit Dexamethason, für Patienten, welche mindestens zwei vorgängige Therapien erhalten (inklusive Lenalidomid und Bortezomib) und welche eine Progredienz zur letzten Therapie gezeigt haben.

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:

- Mit einer Limitierung.
EMPLICITI wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, vergütet. Dosierungsschema und Dosierung für die Kombinationstherapie sollen nach Angaben der Fachinformation erfolgen, wobei maximal 10 mg Elotuzumab/kg Körpergewicht eingesetzt werden dürfen.

Falls es zu einer Progression der Krankheit kommt oder inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten, muss die Behandlung mit EMPLICITI abgebrochen werden.

Bristol-Myers Squibb SA vergütet im Rahmen der Kombinationstherapie von EMPLICITI mit Lenalidomid nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung EMPLICITI 26.95% des Fabrikabgabepreises. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.

- aufgrund des Preisvergleiches mit der Kombination KYPROLIS und REVLIMID auf Basis der Monatstherapiekosten. Der TQV beträgt Fr. 4'634.21.
- Aufgrund des durchschnittlichen Fabrikabgabepreises der Referenzländer:
EMPLICITI 300 mg, 1 Vial: Fr. 1'210.98
EMPLICITI 400 mg, 1 Vial: Fr. 1'616.07

- Ohne Innovationszuschlag
- Zu festgelegten Preisen entsprechend dem Auslandpreisvergleich und zu wirtschaftlichen Preisen für EMPLICITI im Rahmen der Kombinationstherapie mit REVLIMID umgesetzt mittels einer Rückvergütung pro Packung EMPLICITI (vgl. Limitierung):

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, 300 mg	Fr. 1`210.98	Fr. 1`389.65
1 Durchstechflasche, 400 mg	Fr. 1`614.64	Fr. 1`832.35

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2019