



(20544) EMPLICITI, Bristol-Meyers-Squibb SA

Befristet Aufnahme von (20544) EMPLICITI per 1. August 2019 nach Ablauf der Befristung

1 Zulassung Swissmedic

EMPLICITI wurde von Swissmedic per 6. Juni 2016 mit folgender Indikation befristet zugelassen:

„Empliciti 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 Progredienz oder eine Unverträglichkeit zur letzten Therapie gezeigt haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Elotuzumab ist ein immunstimulatorischer, humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der speziell auf das Protein SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7) abzielt. SLAMF7 ist auf den multiplen Myelomzellen stark und unabhängig von zytogenetischen Anomalien exprimiert. SLAMF7 ist ebenfalls auf natürlichen Killerzellen, Plasmazellen sowie bedeutend geringer auf spezifischen Immunzellen-Untergruppen exprimiert. Es wird aber nicht auf normalem festen Gewebe oder hämatopoetischen Stammzellen festgestellt.

Elotuzumab aktiviert die natürlichen Killerzellen direkt sowohl via SLAMF7 als auch über die Fc-Rezeptoren und verstärkt dadurch die Anti-Myelom-Aktivität in-vitro. Elotuzumab zielt ebenfalls auf SLAMF7 auf Myelomzellen ab und unterstützt die Wechselwirkung mit natürlichen Killerzellen, um das Abtöten von Myelomzellen durch die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) zu begünstigen. In präklinischen Modellen hat Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid oder Bortezomib synergistische Aktivität gezeigt.

Studie 1 - Eloquent-2 (CA204-004), Lonial et al. Elotuzumab for Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, N Engl J Med 2015; 373:621-31 / Dimopoulos et al. Elotuzumab plus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Extended 4-Year Follow-Up and Analysis of Relative Progression-Free Survival from the Randomized ELOQUENT-2 Trial, Cancer 2018; 124(20):4032-4043

Es wurde eine randomisierte open-label Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von EMPLICITI in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ELd) bei Patienten mit multiplen Myelom durchgeführt, die zuvor eine bis drei Therapien erhalten hatten. Bei allen Patienten wurde im Anschluss an ihre letzte Therapie eine Progression dokumentiert.

Insgesamt 646 Patienten erhielten randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 entweder EMPLICITI in Kombination mit Lenalidomid und einer niedrigen Dosis Dexamethason (n=321) oder Lenalidomid und eine niedrige Dosis Dexamethason (n=325). Die Behandlung wurde in Zyklen von 4 Wochen bis zu einer Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität durchgeführt. Alle 4 Wochen wurde das Ansprechen des Tumors auf die Therapie bewertet.

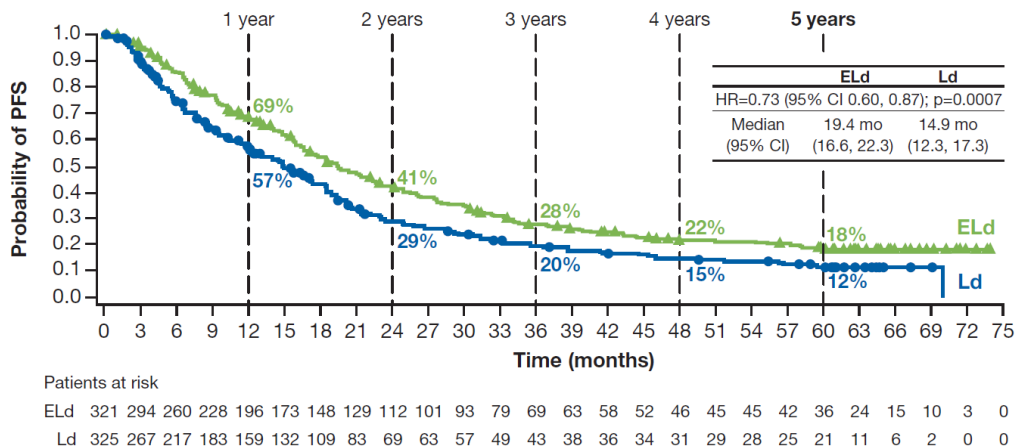
Das mediane Alter betrug 66 Jahre (in einer Altersspanne von 37 bis 91); 57 % der Patienten waren älter als 65 Jahre; 60 % der Patienten waren männlich.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war signifikant verbessert in der Gruppe die mit ELd behandelt wurde, im Vergleich mit der Gruppe die mit Lenalidomid und Dexamethason (Ld) behandelt wurde, mit

einer Hazard Ratio von 0.68 (97.61 % CI: 0.55, 0.85; p-Wert 0.0001). Die 1- und 2-Jahres PFS-Rate für die ELd Behandlung betragen 68 % und 39 %, respektive, verglichen mit 56 % und 26 %, respektive, für die Ld Behandlung. Das mediane PFS wurde um 4.2 Monate verlängert und betrug 18.5 Monate (95% CI: 16.5, 21.4) für ELd und 14.3 Monate (95 % CI: 12.0, 16.0) für Ld.

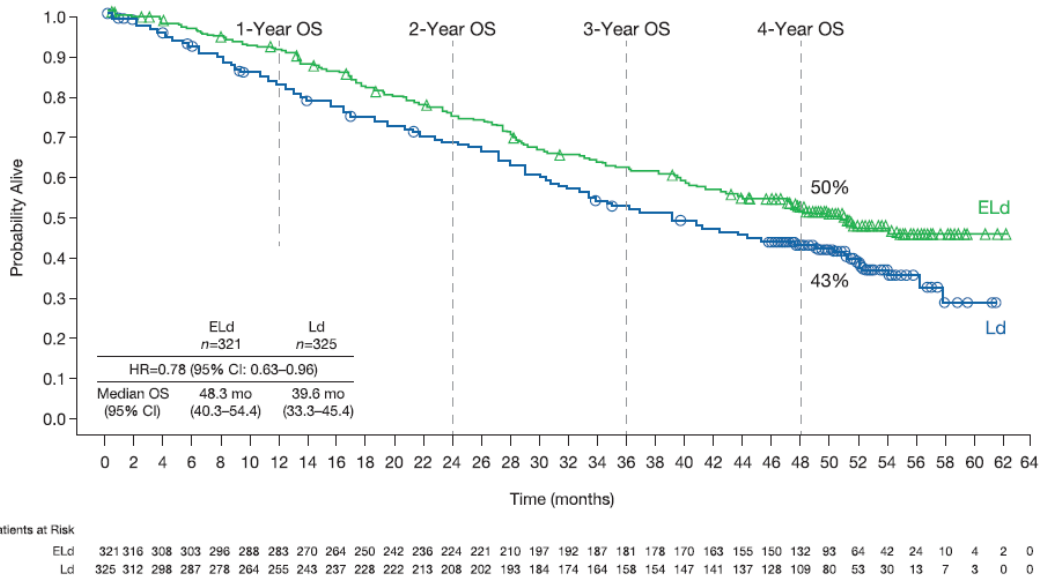
Die Gesamtansprechrates waren signifikant höher bei ELd im Vergleich zu Ld mit 78.5 % (252/321; 95 % CI: 73.6, 82.9) bei ELd und 65.5 % (213/325; 95 % CI: 60.1, 70.7) bei Ld (p-Wert 0.0002).

ELd zeigte im 4-Jahres Follow-up ein um 4.5 Monate verlängertes medianes PFS (mPFS, 19.4 Monate vs. 14.9 Monate).

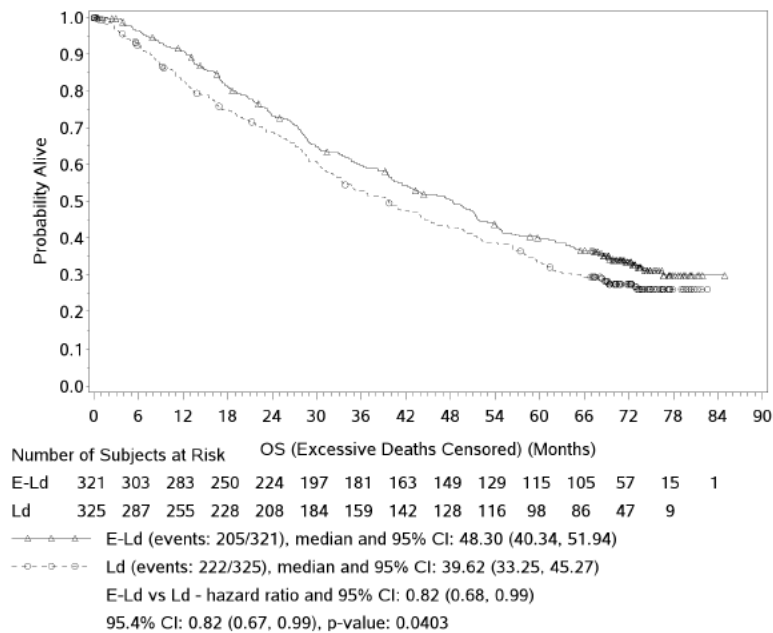


ELd erreichte im 4-Jahres Follow-up mit 79 % eine höhere Gesamtansprechrates als Ld mit 66 %.

ELd war mit einer höheren Gesamtüberlebens-Rate (OS-Rate) von 50 % in der 4-Jahres-Auswertung überlegen gegenüber Ld mit 43 %. ELd zeigte ein höheres medianes Gesamtüberleben (mOS) gegenüber Ld (48.3 Monate vs. 39.6 Monate).



Die unpublizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens zeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit unter ELd statistisch signifikant erhöht ist, im Vergleich zu der Therapie mit Ld alleine. Die Wahrscheinlichkeit zu Überleben ist unter ELd um 18 % höher als unter Ld alleine (HR: 0.82; 95% KI: 0.68, 0.99; p=0.0403).



Sicherheit / Verträglichkeit

Im ELd-Studienarm kam es zu ähnlich vielen Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie im Kontrollarm mit Ld-Behandlung (34 % vs. 32 %).

In beiden Studienarmen waren eine Krankheitsprogression (39 % vs. 42 %) und Infektionen (8 % vs. 5 %) die häufigste Ursache für ein Versterben von Patienten. 5 Todesfälle (2 %) bei ELd und 6 Todesfälle (2 %) bei Ld wurden auf eine Arzneimitteltoxizität zurückgeführt.

Behandlungsbedingte UAW wurden bei 92 % der Patienten unter ELd und bei 89 % unter Ld beobachtet. Häufigste Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren eine Lymphozytopenie und Infektionen, u. a. durch eine erhöhte Rate an Herpes-Zoster-Infektionen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von Empliciti beträgt 10 mg/kg für die wöchentliche IV Verabreichung (Zyklus von 28 Tagen) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 für die ersten zwei Zyklen und anschliessend alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15. Die Behandlung sollte bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Vor jeder Dosis Empliciti erhalten die Patienten eine Prämedikation. Diese umfasst Dexamethason, H1-Blocker (Diphenhydramin [25-50 mg oral 1x d oder IV 45-90 min vor der Empliciti-Infusion] oder gleichwertiger H1-Blocker), H2-Blocker (Ranitidin [50 mg IV oder 150 mg oral 45-90 min vor der Empliciti-Infusion] oder ein gleichwertiger H2-Blocker) und Paracetamol (650-1'000 mg oral 45-90 min vor der Empliciti-Infusion).

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 Empliciti pro Anwendung. Dies kann mit zwei 400 mg Packungen erfolgen. Ab einer Dosis von 600 mg (Äquivalenzdosis zu einem Körpergewicht von 60 kg) können Anpassungen in 100 mg-Schritten vorgenommen werden.

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 300 mg	1		2	2	1		3	2	1
Anzahl Vials 400 mg		1			1	2		1	2

Medizinischer Bedarf

Beim rezidivierenden multiplen Myelom (rMM) handelt es sich um eine Orphan-Indikation. Die Erkrankung zeichnet sich durch zahlreiche Rezidiven mit zunehmend vorübergehenden Remissionen aus und führt schliesslich zu Behinderungen mit Herabsetzung der Lebensqualität und zum Tod, die von direkt mit dem Myelom zusammenhängenden Komplikationen verursacht werden (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 aktuell in der Schweiz vergüteten Immunmodulatoren basierten Therapien des rMM für Patienten, die wenigstens eine vorangegangene medikamentöse Therapie erhalten haben sind die Zweifachkombination Lenalidomid (REVLIMID) in Kombination mit Dexamethason und die Dreifachkombinationen KYPROLIS (Carfilzomib) plus REVLIMID (Lenalidomid) plus FORTECORTIN (Dexamethason) sowie NINLARO (Ixazomib) plus REVLIMID plus FORTECORTIN.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Befristete Limitation bis 31.07.2021
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 Kombinations-therapie 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 EMLICITI abgebrochen werden.
Bristol-Myers Squibb SA vergütet im Rahmen der Kombinationstherapie von EMLICITI mit Lenalidomid nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung EMLICITI 28.19 % Prozent 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.“*
- Mit Auflagen.
- Aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) mit der Kombination KYPROLIS plus REVLIMID (KRd).
Die Kosten für die Vergleichskombinationstherapie KRd unter Berücksichtigung einer Körperoberfläche von 1.73 betragen:
Kyprolis Dosierungen: Zyklus 1: 256 mg, Zyklus 2 - 12: 3'083 mg, Zyklus 13 - 18: 1'121 mg => Total 4'460 mg; FAP 60 mg: Fr. 1'025.08
Kyprolis Gesamtkosten über 18 Zyklen: Fr. 76'196.59
Kyprolis Kosten pro Zyklus: Fr. 4'233.14
Revlimid Kosten pro Zyklus: Fr. 4'878.11 (Rückvergütung 20.62%)
Total Kosten Kombination KRd: Fr. 9'111.25

Kosten ELd

Die Kosten für die Kombinationstherapie ELd unter Berücksichtigung des aktuellen FAP, eines Körpergewichts von 72 kg und einer Dauer der Behandlung von 21 Zyklen betragen:

EMPLICITI Dosierungen: Woche 1 - 8: 5'760 mg, Woche 9 - 84: 27'360 mg => Total 33'120 mg;

FAP 300 mg: Fr. 1'210.98

EMPLICITI Therapiekosten: Fr. 133'692.19

EMPLICITI Kosten 4 Wochen: Fr. 6'343.82

Das BAG erachtet für ELd Kosten von Fr. 9'111.25 pro Monat als wirtschaftlich. Diese Kosten sind auf die Kombinationsarzneimittel EMLICITI und REVLIMID aufzuteilen.

Das BAG sieht entsprechend eine Rückvergütung von 28.19 % auf den Kostenanteil von Fr. 4'555.63 (Fr. 9'111.25 / 2) für EMLICITI vor.

- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 4. Juli 2019, Preisen aus folgenden Referenzländern (Österreich, Belgien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Niederlande, Schweden und Grossbritannien) und Wechselkursen zu Fr. 1.13/Euro, Fr. 1.29/GBP, Fr. 0.1521/DKK und Fr. 0.1087/SEK.

Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

EMPLICITI	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, 300 mg	Fr. 1'255.51
1 Durchstechflasche, 400 mg	Fr. 1'674.73

- Zu folgenden Preisen:

EMPLICITI	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 Aufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2021.