



(20481) KYPROLIS, Amgen Switzerland AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2017

1 Zulassung Swissmedic

KYPROLIS wurde von Swissmedic per 23. November 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„KYPROLIS in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierten multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – Stewart et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma N ENGL J MED 2014:1-11

Der primäre Endpunkt der ASPIRE-Studie (n=792, Phase III) war das progressionsfreie Überleben. Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ermöglichte eine Überlebensdauer ohne Krankheitsprogress von 26.3 Monaten (+8.7 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe, p=0.0001). Das mediane OS konnte noch nicht erreicht werden. Wenn eine signifikante Zwischengruppen-Differenz beim PFS bei der Zwischenanalyse besteht, werden die sekundären Endpunkte sequentiell getestet. Die Reihenfolge besteht aus dem OS gefolgt vom ORR und der Lebensqualität mit je einem einseitigen Signifikanz-Level von 0.025. Da das OS noch nicht erreicht wurde, dürfen die weiteren sekundären Endpunkte nach dem OS aufgrund des Stufenschemas nicht berücksichtigt werden.

Studie 2 (NCT00511238) – Siegel et al. A Phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma Blood 2012;120(14):2817-25

Diese Phase II-Studie zeigte die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib auf und bildete die Basis für das Design der Phase III-Studie (ASPIRE). In der Studie wurde die Monotherapie mit Carfilzomib bei vorbehandelten Patienten untersucht. Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 23.7% und der klinische Nutzen (Anteil, der wenigstens ein minimales Ansprechen erreichte) betrug 37%.

Studie 3 (NCT 00603447) – Wang et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma Blood 2013;122(18):3122-8

Die Ergebnisse dieser Studie bildeten die Basis für das Dosierungsschema, das in der Phase III-Studie ASPIRE angewendet wurde. In dieser Studie wurde die maximale geplante Dosis (MPD) von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason untersucht. Dabei wurden zwischen der MPD-Gruppe und der gesamten Studienpopulation keine signifikante Sicherheit und Verträglichkeitsunterschiede festgestellt.

Die Ansprechrate von Patienten, die nicht auf die Behandlung mit Bortezomib oder Lenalidomid ansprechen oder bei Patienten, die nicht mit Lenalidomid vorbehandelt waren, wurde nicht verringert. Die Beobachtungen aus der ASPIRE-Studie stimmen mit den Beobachtungen der Phase II-Studie überein.

Sicherheit/Verträglichkeit gemäss der ASPIRE-Studie:

In der Studie brachen 69.9% der Patienten in der Carfilzomib-Gruppe und 77.9% der Patienten in der Kontrollgruppe die Behandlung ab. In den meisten Fällen war dies auf einen Krankheitsprogress (39.8% und 50.1%) oder auf das Auftreten von unerwünschten Wirkungen (15.3% und 17.7%) zurückzuführen. In der Carfilzomib-Gruppe wurde die Carfilzomib-Dosis aufgrund von unerwünschten Wirkungen bei 11% der Patienten und die Lenalidomid-Dosis bei 43.4% der Patienten reduziert. In der Kontrollgruppe führten unerwünschte Wirkungen bei 39.1% der Patienten zu einer Reduktion der Lenalidomid-Dosis. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 59.7% der Patienten in der Carfilzomib-Gruppe und bei 53.7% der Patienten in der Kontrollgruppe auf. Das Auftreten von Grad ≥ 3 unerwünschten Wirkungen war zwischen den Gruppen vergleichbar (83.7% und 80.7%). Unerwünschte Wirkungen, die häufiger (mit einer Differenz von >5 Prozentpunkten) in der Carfilzomib-Gruppe als in der Kontrollgruppe auftraten, umfassten: Hypokaliämie, Husten, Infektionen der oberen Atemwege, Durchfall, Fieber, Hypertonie, Thrombozytopenie, Nasopharyngitis und Muskelspasmen. Keines dieser Ereignisse hing jedoch mit relevanten Abbruchquoten zusammen ($<1\%$ in beiden Gruppen). Das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von besonderem Interesse (alle Grade), darunter Dyspnoe, Hypertonie, akutes Nierenversagen, Herzversagen und ischämische Herzkrankheit war in den zwei Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar. Insgesamt 14 Patienten (davon 6 in der Carfilzomib-Gruppe und 8 in der Kontrollgruppe) verstarben an behandlungsbedingten Ursachen, hauptsächlich Myokardinfarkt, Herzversagen und Sepsis.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es ist eine Durchstechflasche à 60 mg pro Packung erhältlich. Gemäss Fachinformation wird KYPROLIS über einen Zeitraum von drei Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 10-minütige intravenöse (IV) Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. KYPROLIS wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m^2 (maximale Dosis 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1 verabreicht. Wenn diese toleriert wird, sollte die Dosis am Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m^2 (maximale Dosis 60 mg) erhöht werden. Ab Zyklus 13 werden die KYPROLIS-Dosen an Tag 8 und 9 ausgelassen. In Kombination mit KYPROLIS werden 25 mg Lenalidomid oral an den Tagen 1-21 und 40 mg Dexamethason oral oder IV an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der 28-tägigen Zyklen verabreicht. Die angebotene Packungsgrösse wird als zweckmässig erachtet.

Medizinischer Bedarf

Beim rezidierten multiplen Myelom (rMM) handelt es sich um eine Orphan-Erkrankung. Diese Erkrankung zeichnet sich durch zahlreiche Rezidive 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, NI (Renal Insufficiency), Anämie oder Knochenläsionen (bone lesions) sowie Infektionen). Das Ziel der Behandlung des rMM besteht darin, eine erneute Remission zu induzieren und so lange wie möglich zu erhalten.

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 erhielten.
- Bortezomib (VELCADE) in Kombination mit Doxorubicin (CAELYX), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

- Pomalidomid (IMNOVID) in Kombination mit Dexamethason, für Patienten, welche mindestens zwei vorgängige Therapien erhielten (inklusive Lenalidomid und Bortezomib) und welche eine Progredienz zur letzten Therapie gezeigt haben.

Es besteht Bedarf für neue Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des rrMM.

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:

- Aufgrund des durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer: Fr. 1'348.65
- Mit einer Limitierung:
„KYPROLIS wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes nur in Kombination mit Lenalidomid- und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, vergütet. Dosierungsschema und Dosierung für die Kombinationstherapie sollen nach Angaben der Fachinformation erfolgen, wobei maximal 27 mg Carfilzomib/m² eingesetzt werden dürfen. Die Behandlung mit KYPROLIS darf bis zu maximal 18 Zyklen vergütet werden. Falls es zu einer Progression der Krankheit kommt oder inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten, muss die Behandlung mit KYPROLIS abgebrochen werden. Eine Behandlung mit KYPROLIS mit mehr als 18 Zyklen bedarf eines erneuten begründeten Gesuches um Kostengutsprache an den Krankenversicherer. Dieser entscheidet über die Kostengutsprache nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes, der Anhand des Gesuchs um Kostengutsprache den Nutzen einer Fortsetzung der Therapie evaluiert.

Die AMGEN Switzerland AG vergütet im Rahmen der Kombinationstherapie von KYPROLIS mit Lenalidomid nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung KYPROLIS 21.17% Prozent des Fabrikabgabepreises. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.“

- Aufgrund des Preisvergleiches mit der Kombination von VELCADE und CAELYX auf Basis Monats-therapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt Fr. 3'991.29.
- mit einem Innovationszuschlag von 10%.
- Zu folgenden Preisen entsprechend dem Auslandpreisvergleich und einer Rückvergütung pro Packung KYPROLIS (vgl. Limitierung):

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche Trockensubstanz, 60 mg	Fr. 1'348.65	Fr. 1'540.65

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2019