



(18541) REVLIMID, Celgene GmbH

Erweiterung der Limitierung von (18541) REVLIMID per 1. Januar 2020

1 Zulassung Swissmedic

REVLIMID wurde von Swissmedic per 16. Mai 2019 mit folgender neuen Indikation zugelassen:

«Revlimid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom.»

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 - SWOG S0777 (Durie B et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389 (10068):519-27).

Die SWOG S0777 Studie bewertete die zusätzliche Anwendung von Bortezomib zu einer Basisbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason als initiale Therapie, gefolgt von einer Weiterbehandlung mit Rd bis zur Progression der Erkrankung bei Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplem Myelom, denen keine Stammzelltransplantation unmittelbar bevorstand.

Die Patienten im Behandlungsarm mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd) erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1 - 14, intravenöses Bortezomib 1.3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 sowie Dexamethason 20 mg/Tag oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der sich wiederholenden 21-Tage-Zyklen für bis zu acht 21 Tage-Zyklen (24 Wochen).

Die Patienten im Behandlungsarm mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1-21 und Dexamethason 40 mg/Tag oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen für bis zu sechs 21 Tage-Zyklen (24 Wochen).

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen nahmen kontinuierlich das Rd-Schema ein: Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1-21 und Dexamethason 40 mg/Tag oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Es war vorgesehen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortzusetzen.

Es wurden insgesamt 523 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 263 auf RVd randomisiert und 260 auf Rd.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Ergebnisse für das PFS, mit Datenstichtag 01. Dezember 2016 und einem medianen Verlaufsbeobachtungszeitraum der überlebenden Studienteilnehmer von 60.6 Monaten, zeigten eine 24 %ige Reduktion des Risikos für eine Progression der Erkrankung oder Tod zugunsten von RVd (HR = 0.76; 95 % KI 0.62; 0.94).

Das mediane Gesamt-PFS betrug 41.7 Monate im RVd-Arm versus 29.7 Monate im Rd-Arm (HR = 0.742; 96 % KI = 0.594, 0.928, p=0.003).

Bei den Teilnehmern im RVd-Arm wurde eine 28 %ige Reduktion des Risikos für Tod im Vergleich zum Rd-Arm beobachtet (HR = 0.72; 95 % KI = 0.56 bis 0.94). Das mediane OS lag bei insgesamt 89.1 Monaten (95 % KI 76.1; nicht beurteilbar) im RVd-Arm, verglichen mit 67.2 Monaten (95 % KI 58.4; 90.8) im Rd-Arm. Ebenso war die \geq VGPR (Very Good Partial Response) -Rate im RVd-Arm (58.2 %) höher als im Rd-Arm (31.9 %).

Studie 2 - PETHEMA GEM2012 (Rosinol et al. Poster presentation at ASH 2017).

Bei der PETHEMA GEM2012 Studie handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Multizenterstudie der Phase 3, in der 2 vor Transplantation verabreichte Konditionierungsregime (Busulfan-Melphalan und MEL200) bei Patienten, die RVd als initiale Therapie erhalten hatten, miteinander verglichen wurden.

RVd wurde in sechs 4-wöchigen Zyklen (24 Wochen) gegeben. Die Patienten erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1 - 21, subkutanes Bortezomib 1.3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 sowie Dexamethason 40 mg/Tag oral an den Tagen 1 - 4, 9 - 12 der sich wiederholenden 28-Tage Zyklen. Im Anschluss an die initiale Therapie erhielten die Patienten entweder ein Konditionierungsregime mit Busulfan-Melphalan oder mit MEL200 (1:1 Randomisierung) und eine ASZT. Ausserdem erhielten die Patienten zwei zusätzliche Behandlungszyklen (8 Wochen) mit RVd im Anschluss an die ASZT. In die Studie wurden insgesamt 458 Patienten aufgenommen.

In der PETHEMA GEM2012 Studie betrug am Ende der initialen Therapie mit RVd die \geq VGPR-Rate 66.6 % und die CR-Rate 33.4 %. Von den Studienteilnehmern mit \geq VGPR waren 64.3 % (196/305) MRD-negativ (10⁻⁴ Sensitivität).

Die \geq VGPR-Rate nach der Transplantation betrug 75.1 %, bei einer CR-Rate von 44.1 %. Von den Studienteilnehmern mit \geq VGPR waren 78.8 % (271/344) MRD-negativ (10⁻⁴ Sensitivität).

Studie 3 - IFM 2009 (Attal et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-20).

Die IFM 2009 Studie war eine randomisierte, kontrollierte, offene Multizenterstudie der Phase 3 zum Vergleich von RVd mit und ohne ASZT als initiale Therapie bei transplantierbaren Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplem Myelom.

Die Patienten erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1 - 14, intravenöses Bortezomib 1.3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 sowie Dexamethason 20 mg/Tag oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der sich wiederholenden 21-Tages-Zyklen.

RVd wurde als acht 3-wöchige Zyklen (24 Wochen) ohne unmittelbare ASZT (Arm A) oder als drei 3-wöchige Zyklen (9 Wochen) vor der ASZT (Arm B) gegeben. Die Patienten in Arm B erhielten ausserdem zwei zusätzliche 3-wöchige Zyklen von RVd nach der ASZT. In die Studie wurden insgesamt 700 Patienten aufgenommen.

In der IFM 2009 Studie lag die \geq VGPR-Rate am Ende der initialen Therapie bei 67.7 % und die CR-Rate bei 30.6 %. Von den Studienteilnehmern mit \geq VGPR waren 57.4 % (136/237) MRD-negativ (10⁻⁴ Sensitivität).

Sicherheit / Verträglichkeit

Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die transplantierbar sind und Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erhielten

In den Studien PETHEMA GEM2012 (gepoolte Arm A und B (RVd), n=458) und IFM 2009 (Arm A (RVd), n=356) wurde folgende schwerwiegende unerwünschte Wirkung unter Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason am häufigsten (\geq 5 %) beobachtet: Pneumonie (5.9 %).

In der PETHEMA GEM2012 Studie waren die unter Lenalidomid in Kombination mit subkutanem Bortezomib und Dexamethason am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen periphere Neuropathie (35.2 %), Neutropenie (31.9 %) und Thrombozytopenie (25.3 %).

In der IFM 2009 Studie waren die unter Lenalidomid in Kombination mit intravenösem Bortezomib und Dexamethason am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen periphere Neuropathie (54.8 %) und Lymphopenie (52.2 %).

Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden

In der Studie SWOG S0777 (Arm B (RVd), n=262) waren die schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit intravenösem Bortezomib und Dexamethason häufiger (\geq 5 %) als unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason beobachtet wurden: Hypotonie (6.5 %), Lungeninfektion (5.7 %), Dehydratation (5.0 %).

Unerwünschte Wirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason häufiger beobachtet wurden als unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason waren Fatigue

(73.7 %), periphere Neuropathie (71.8 %), Thrombozytopenie (57.6 %), Obstipation (56.1 %) und Hypokalzämie (50.0 %).

Sekundäre Primärmalignome (SPM)

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erhielten, betrug die Häufigkeit von hämatologischen SPMs 0.0 % bis 0.8 % und die Häufigkeit von soliden SPMs 0.4 % bis 4.5 %.

Abstossungsreaktionen nach Organtransplantation

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Marktzulassung wurde über Fälle von Organtransplantatabstossung bei Verwendung von REVLIMID berichtet, wovon manche tödlich ausgingen. In der Mehrzahl der Fälle trat die Abstossungsreaktion innerhalb der ersten 2 Monate nach Therapiebeginn mit REVLIMID auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Revlimid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom:

Die empfohlene Initialdosis Revlimid beträgt 25 mg oral einmal täglich entweder

- a) an den Tagen 1-14 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus oder
- b) an den Tagen 1-21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus.

Bortezomib soll als subkutane Injektion (1,3 mg/m² Körperoberfläche) zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 jedes 21-Tage- oder 28-Tage-Zyklus gegeben werden. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt

- a) 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 oder
- b) 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 und 9 bis 12 jedes Zyklus.

Es werden bis zu acht 21-Tages- oder sechs 28-Tages-Zyklen (24-wöchige initiale Therapie) empfohlen.

Fortsetzung der Behandlung: Revlimid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression der Erkrankung

Weiterbehandlung mit 25 mg Revlimid oral einmal täglich an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tages-Zyklen in Kombination mit Dexamethason. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tages-Zyklen. Die Behandlung kann bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Medizinischer Bedarf

Das Multiple Myelom (MM) ist eine heterogene Erkrankung mit einem sehr variablen klinischen Verlauf, der durch nachfolgend kürzere Remissions- und Rezidivzeiten nach aufeinanderfolgenden Behandlungslinien gekennzeichnet ist. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (HRQoL) wird durch eine unkontrollierte Erkrankung mit Symptomen wie Müdigkeit, Schlaptheit, blaue Flecken, Blutungen, häufige Infektionen und Fieber, Knochenbrüche, Schmerz sowie Symptome aufgrund von Nierenversagen eingeschränkt.

Das MM ist bis heute unheilbar, sofern nicht eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen kann. Dennoch konnte man in den letzten Jahren mit der Einführung von neuen Substanzen eine erhebliche Verbesserung des Ansprechens und Überlebens sowie der Lebensqualität erreichen. Trotz der Einführung neuer und mechanistisch unterschiedlicher Therapieoptionen und eines besseren Verständnisses der Krankheitsbiologie besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf für wirksamere und weniger toxische Therapieregime. Die wichtigsten Behandlungsziele beim MM sind das Erreichen eines Langzeit-Überlebens (> 10-20 Jahre), eine gute Lebensqualität und die Verzögerung der Krankheitsprogression. Eine effektive Erstlinientherapie kann daher von grosser Bedeutung für den langfristigen Nutzen für MM-Patienten sein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- Mit folgender Ergänzung der Limitierung:

Befristete Limitation bis am 31. Dezember 2021

*Kombination REVLIMID, Bortezomib und Dexamethason (Induktion vor Stammzelltransplantation)
Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Induktionsbehandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor Stammzelltransplantation.
Sobald Generika mit dem Wirkstoff Bortezomib in die Spezialitätenliste aufgenommen werden, ist für die Kombination höchstens das Preisniveau von REVLIMID und einem Bortezomib-Generikum und Dexamethason wirtschaftlich, sofern der Arzt nicht aus medizinischen Gründen ausdrücklich das Originalpräparat verschreibt oder der Apotheker oder die Apothekerin aus medizinischen Gründen eine Substitution ablehnt.*

Befristete Limitation bis am 31. Dezember 2021

*Kombination REVLIMID, Bortezomib und Dexamethason (ohne Stammzelltransplantation)
Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Myelom, die nicht transplantierbar sind, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.
Die Vergütung für die ersten 24 Monate effektiver Therapie 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 Forderung einer Rückvergütung nach 24 Monaten durch den Krankenversicherer im Rahmen der Erhaltungstherapie mit REVLIMID nach Kombination von REVLIMID, Bortezomib und Dexamethason (RVd) kann nur dann erfolgen, wenn die Kombination aus RVd nachweislich über 16 Wochen appliziert wurde.
Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Rückvergütung gilt für Behandlungen, die ab 1. Januar 2020 initiiert werden.
Sobald Generika mit dem Wirkstoff Bortezomib in die Spezialitätenliste aufgenommen werden, ist für die Kombination höchstens das Preisniveau von REVLIMID und einem Bortezomib-Generikum und Dexamethason wirtschaftlich, sofern der Arzt nicht aus medizinischen Gründen ausdrücklich das Originalpräparat verschreibt oder der Apotheker oder die Apothekerin aus medizinischen Gründen eine Substitution ablehnt.“*

- Mit Auflagen.
- Aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV):

TQV RVd (SWOG)	Pack./ Dos.	Dosis pro KO mg/m ²	Dosis pro Applikation mg (1.73 m ² KO // 72 kg KG)	Zyklusdauer Wochen	Anzahl Applik. pro Zyklus	Total mg/ Packung	Ø Dosis mg/ Zyklus	Pack. pro Zyklus	FAP (Fr.)	Kosten pro Zyklus	Behandlungsdauer SWOG (24 Wochen initial + 16.1 Wochen)	Zyklen pro Behandlungsdauer	Pack. pro Behandlungsdauer	Ganze Packung pro Behandlungsdauer	Therapiekosten pro Behandlungsdauer	Therapiekosten pro PFS (41.7 Monate)	Therapiekosten pro PFS (monatlich)
R	25 mg, 21 Stück		25.00	3.00	14.00	525.00	350.00	0.67	6'145.26	4'096.84	24.00	8.00	5.33	6.00	36'871.56	36'871.56	884.21
D	4 mg, 30 Stück		20.00	3.00	8.00	120.00	160.00	1.33	22.46	29.95	24.00	8.00	10.67	11.00	247.06	247.06	5.92
Velcade 1.30 mg pro KO mg/m ²	3.5	1.30	3.50	3.00	4.00	3.50	14.00	4.00	1'614.19	6'456.76	24.00	8.00	32.00	32.00	51'854.08	51'854.08	1'238.71
R	25 mg, 21 Stück		25.00	4.00	21.00	525.00	525.00	1.00	6'145.26	6'145.26	16.10	4.03	4.03	5.00	30'726.30	30'726.30	736.84
D	4 mg, 30 Stück		40.00	4.00	4.00	120.00	160.00	1.33	22.46	29.95	16.10	4.03	5.37	6.00	134.76	134.76	3.23
RVd															119'633.76	119'633.76	2'868.92
TQV AM Rd (SWOG)	Pack./ Dos.	Dosis pro KO mg/m ²	Dosis pro Applikation mg (1.73 m ² KO // 72 kg KG)	Zyklusdauer Wochen	Anzahl Applik. pro Zyklus	Total mg/ Packung	Ø Dosis mg/ Zyklus	Pack. pro Zyklus	FAP (Fr.)	Kosten pro Zyklus	Behandlungsdauer SWOG (53.1 Wochen)	Zyklen pro Behandlungsdauer	Pack. pro Behandlungsdauer	Ganze Packung pro Behandlungsdauer	Therapiekosten pro Behandlungsdauer	Therapiekosten pro PFS (29.7 Monate)	Therapiekosten pro PFS (monatlich)
R	25 mg, 21 Stück		25.00	4.00	21.00	525.00	525.00	1.00	6'145.26	6'145.26	53.10	13.28	13.28	14.00	86'033.64	86'033.64	2'896.76
D	4 mg, 30 Stück		40.00	4.00	4.00	120.00	160.00	1.33	22.46	29.95	53.10	13.28	17.70	18.00	404.28	404.28	13.61
Rd SWOG															86'437.92	86'437.92	2'910.37
TQV Niveau																	2'910.37

Unter Berücksichtigung von ganzen Ampullen bzw. Packungen und auf Basis der kleinsten Packung. Die Therapiekosten pro Monat PFS von RVd liegen bei Fr. 2'868.92.

Die durchschnittlichen Therapiekosten pro Monat PFS der Vergleichstherapie Rd liegen höher bei Fr. 2'910.37 pro Monat PFS.

- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 14. Oktober 2019, mit Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) 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 durchschnittliche 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

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet.

- 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 31. Dezember 2021.