



(20593) NINLARO, Takeda Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2018

1 Zulassung Swissmedic

NINLARO wurde von Swissmedic per 3. Februar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert

- *die mindestens eine vergangene Therapie erhalten haben und Hochrisikomerkmale aufweisen, oder*
- *die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

NINLARO (Ixazomib) ist der erste oral verfügbare Proteasominhibitor, der zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) zu einer vollständig oral applizierbaren Dreifachkombination (ILD) bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom (rrMM) kombiniert werden kann. NINLARO ist gemäss Zulassung als Zweitlinientherapie für Patienten mit Hochrisikomerkmale bzw. als Drittlinientherapie bei rrMM Patienten indiziert. Es wurde von Swissmedic als Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (orphan drug) klassifiziert.

Die Zulassungsstudie (TOURMALINE-MM1, Studie 1: Phase III-Studie) wird durch die zwei Phase I-Studien (Monotherapie-Studien) ergänzt. Die Zulassung von Swissmedic bezieht sich jedoch nur auf die Kombination mit Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Studie 1 (TOURMALINE MM1) - Moreau P et al., Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethason for Multiple Myeloma, N Engl J Med, 2016, 374, 1621-34

Es handelt sich um eine randomisierte (1:1), doppelblinde, multizentrische sowie Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (n=722). Die Randomisierung wurde stratifiziert entsprechend der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 gegenüber 2 oder 3), dem internationalen Myelom-Staging-System (ISS) (Stadium I oder II gegenüber III) und vorangegangenen Therapien mit einem Proteasominhibitor (exponiert oder naiv). Die Behandlungszyklen wurden alle 28 Tage bis zum Fortschreiten der Krankheit oder Auftreten inakzeptabler Toxizität wiederholt.

In der Ixazomib-Gruppe erhielten die Patienten 4 mg NINLARO (n=360) oder Placebo (Placebo-Gruppe: n=362) an den Tagen 1, 8 und 15 in Kombination mit Lenalidomid (25 mg) an den Tagen 1 bis 21 und Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zykluses.

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs für die erste Analyse (30. Oktober 2014) betrug der mediane Follow-up 14.8 Monate in der Ixazomib-Gruppe und 14.6 Monate in der Placebo-Gruppe. Der primäre Endpunkt das mediane PFS betrug 20.6 Monate in der Ixazomib-Gruppe und 14.7 Monate in der Placebo-Gruppe. Das HR für die Krankheitsprogression oder Tod war bei 0.74 (95% KI 0.59 bis 0.94; p=0.01).

Weil der primäre Endpunkt das PFS signifikant länger war in der Ixazomib-Gruppe als in der Placebo-Gruppe und weil die Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich dem OS nach der ersten Analyse zeigte, wurde eine weitere Analyse mit einem Daten cut-off vom 12. Juli 2015 durchgeführt. Das mediane Follow-up betrug 23 Monaten. Das mediane OS wurde in beiden Studiengruppen noch nicht erreicht. Während der 23-monatigen Analyse gab es 171 Todesfälle (81 in der Ixazomib-Gruppe und 90 in der Placebo-Gruppe). Der Follow-up geht weiter.

Das mediane PFS bei Patienten mit del(17p) (36 Patienten in der Ixazomib-Gruppe und 33 in der Placebo-Gruppe) betrug 21.4 Monate bzw. 9.7 Monate (HR 0.60; 95% KI, 0.29 bis 1.24) und bei Patienten mit t(4;14) ohne del(17p) oder t(14;16) (36 Patienten in der Ixazomib-Gruppe und 25 in der Placebo-Gruppe) HR 0.65; 95% CI, 0.25 bis 1.66.

Zum Zeitpunkt der 23-monatigen Analyse indizierte EORTEC QLQ-C30 und QLQ-MY20 Score gleiche Patientenberichtete Lebensqualität der Ixazomib-Gruppe und der Placebo-Gruppe über die Zeit des Follow-up.

Weitere Resultate sind untenstehend dargestellt:

	Ixazomib-Gruppe	Placebo-Gruppe	
ORR	78.3%	71.5%	p=0.04
DOR	20.5 Monate	15.0 Monate	
TIP	21.4 Monate	15.7 Monate	p=0.007, HR 0.71 (95% KI 0.56 bis 0.91)

Studie 2 (NCT00932698) - Richardson P. et al., Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in a relapsed/refractory multiple myeloma patients, Blood, 2014, 124(7), 1038-46.

Es handelt sich um eine offene Phase I-Studie (n=60). 26 Patienten wurden in der Dosis-Eskalationskohorte und 40 Patienten in der Expansionskohorte eingeschlossen.

Die Patienten erhielten orales Ixazomib 2x wöchentlich (Tage 1, 4, 8 und 11) des 21-tägigen Zyklus für bis zu 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Die Eskalations-Startdosis betrug 0.24 und ging bis 2.23 mg/m².

Der primäre Endpunkt beinhaltet das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit. Bei einer Dosis von 2.23 mg/m² traten zwei dosislimitierende Toxizitäten (Grad 3 Ausschlag; Grad 4 Thrombozytopenie) auf. 40% der Patienten berichteten im Zusammenhang mit Ixazomib über Hautausschlag, davon 8% über Grad 3 Ereignisse. Bei 88% der Patienten traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs), wie Übelkeit (42%), Thrombozytopenie (42%), Müdigkeit (40%) und Hautausschlag (40%); die unerwünschten Ereignisse (AEs) ≥Grad 3 umfassten Thrombozytopenie (37%) und Neutropenie (17%) auf. Eine behandlungsbedingte periphere Neuropathie ≥Grad 1/2 trat bei 12% der Patienten auf (Grad ≥3). Zwei Patienten verstarben während der Studie (beide nicht im Zusammenhang mit der Behandlung). Die maximale tolerierbare Dosis (MTD) bei der Anwendung zweimal wöchentlich betrug 2.0 mg/m², die auch die 40 Patienten in den Expansions-Kohorten erhielten. Die Patienten wurden im Median über 4 Zyklen behandelt (Spanne: 1-39); 18% erhielten ≥12 Zyklen.

Als sekundärer Endpunkt war unter anderem die Pharmakokinetik (PK) im Plasma. Die terminale Halbwertszeit von Ixazomib betrug 3.3-7.4 Tage; die Plasmaexposition stieg proportional mit der Dosis an (0.48 bis 2.23 mg/m²).

Ein Proteasominhibitor-naiver Patient erreichte eine komplette Remission (CR); ein Patient der nach vorheriger Bortezomib Therapie einen Rückfall erlitten hatte, zeigte ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) und 6 Patienten zeigten partielle Remissionen (PRs), wobei 5 Patienten zuvor Bortezomib erhalten hatten, 2 der Patienten waren in der rezidivierten und refraktären Kohorte.

Studie 3 - Kumar S. et al., Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma, Blood, 2014, 124(7), 1047-55

Es handelt sich um eine offene Dosiseskaltions-Phase I-Studie (n=60). Die Patienten erhielten Ixazomib 1x wöchentlich für 3 Wochen (Tag 1, 8 und 15) während des 28-tägigen Zyklus für bis zu 12 Zyklen oder bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität.

Primärer Endpunkt: Nach Bestimmung der MTD wurden die Patienten basierend auf ihrem rr-Status und der vorherigen Behandlung mit Bortezomib und Carfilzomib in 4 verschiedene Kohorten eingeteilt. Die MTD bei der 1x wöchentlichen Anwendung betrug 2.97 mg/m².

Dosislimitierende Toxizitäten waren Grad 3 Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bei 2 Patienten, und Grad 3 Hautausschlag bei einem Patienten. Häufige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse waren Thrombozytopenie (43%), Durchfall (38%), Übelkeit (38%), Müdigkeit (37%) und Erbrechen (35%). Die beobachtete Rate an peripherer Neuropathie war 20%, mit nur einem berichteten Grad 3 Ereignis. Bei 59 (98%) der insgesamt 60 Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung auf, darunter bei 39 Patienten (65%) mindestens ein Grad 3 Ereignis. Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 51 (85%) Patienten berichtet, wobei bei 32 Patienten (53%) ein Grad 3 Ereignis berichtet wurde.

Die PK-Analysen haben eine lange terminale Halbwertszeit von 3.6 bis 11.3 Tagen ergeben, was eine Dosierung einmal pro Woche unterstützt.

9 Patienten (18%) erreichten eine partielle Remission oder besser, darunter waren 8 von insgesamt 30 (27%) evaluierbaren Patienten, die mit der MTD behandelt wurden.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheitspopulation der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studie umfasste 720 Patienten mit rrMM, die NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib-Regime; N=360) oder Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Placebo-Regime; N=360) erhielten.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen ($\geq 20\%$) unter dem Ixazomib-Regime umfasste Diarrhoe, Verstopfung, Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Übelkeit, periphere Ödeme, Erbrechen und Rückenschmerzen. Zu den bei $\geq 2\%$ der Patienten beobachteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zählten Thrombozytopenie (2%) und Diarrhoe (2%). Bei allen unerwünschten Wirkungen wurden bei $< 1\%$ der Patienten unter dem Ixazomib-Regime ein oder mehrere der drei Arzneimittel abgesetzt.

Rash trat bei 19% der Patienten unter dem Ixazomib-Regime im Vergleich zu 11% der Patienten unter dem Placebo-Regime auf. Die meisten Rash-Ereignisse entsprachen Grad 1 oder Grad 2. Rash Grad 3 wurde bei 3% der Patienten unter dem Ixazomib-Regime im Vergleich zu 1% der Patienten unter dem Placebo-Regime beobachtet. Während der Phase III-Studie kam es zu keinen Grad 4-Ereignissen oder schweren unerwünschten Reaktionen von Rash. Die am häufigsten unter beiden Regimen beobachteten Rashtypen waren makulopapulöse und makuläre Exantheme. Rash führte bei $< 1\%$ der Patienten unter beiden Behandlungsregimen zu einem Absetzen eines oder mehrerer der drei Arzneimittel. Ausserhalb der Phase III-Studie wurden selten folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, für welche die Kausalität nicht gezeigt ist, beobachtet: akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet's Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom.

Dermale Ereignisse wurden unter Lenalidomid und Dexamethason beobachtet.

Unerwünschte Wirkungen einer **peripheren Neuropathie** Grad 3 wurden bei 2% unter beiden Regimen beobachtet; es kam zu keinen Grad 4-Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Die am häufigsten berichtete Reaktion war eine periphere sensorische Neuropathie (19% unter dem NINLARO- und 14% unter dem Placebo-Regimen). Periphere motorische Neuropathien wurden unter beiden Regimen nicht häufiger beobachtet ($< 1\%$). Periphere Neuropathien führten bei 1% der Patienten unter beiden Regimen zu einem Absetzen eines oder mehrerer der drei Arzneimittel.

Ausserhalb der Phase III-Studie wurden selten folgende **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**, für welche die Kausalität nicht gezeigt ist, beobachtet: transverse Myelitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Tumorlysesyndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg (eine Kapsel) oral 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Eine Packung mit 3 Kapseln reicht somit für einen Zyklus (28-tägigen Zyklus). Dosisanpassungen erfolgen in einer ersten Reduktion auf 3 mg, danach um eine weitere Reduktion auf 2.3 mg und führen anschliessend zu einer Absetzung von NINLARO. Es werden Packungen zu 4 mg, 3 mg und 2.3 mg angeboten.

28-tägiger Zyklus (4-Wochen-Zyklus)								
	Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4	
	Tag 1	Tage 2 bis 7	Tag 8	Tage 9 bis 14	Tag 15	Tage 16 bis 21	Tag 22	Tage 23 bis 28
NINLARO	x		x		x			
Lenalidomid	x	x täglich	x	x täglich	x	x täglich		
Dexamethason	x		x		x		x	

Medizinischer Bedarf

Die 5-Jahresprävalenz der rrMM beträgt ca. 21.7 Patienten/100'000 Einwohnern wonach in der Schweiz im Jahr 2016 insgesamt ca. 1'831 Patienten von MM betroffen sind. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung liegt bei etwa 65–70 Jahren.

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter 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, als der Patient auf heutige etablierte Therapien nicht mehr anspricht. Deshalb sind neue Therapieoptionen erforderlich.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Ninlaro 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 und Hochrisikomerkmale (definiert als erhöhtes zytogenetisches Risiko [hohes Risiko für (del[17], t[4;14], t[14;16]) oder 1q21] oder ISS-Stadium III) aufweisen, oder die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben, vergütet. Dosierungsschema und Dosierung für die Kombinationstherapie sollen nach Angaben der Fachinformation erfolgen. Falls es zu einer Progression der Krankheit kommt oder inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten, muss die Behandlung mit Ninlaro abgebrochen werden. Takeda Pharma AG vergütet im Rahmen der Kombinationstherapie von Ninlaro mit Lenalidomid nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung Ninlaro 37.96% 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 TQV der Kosten pro Zyklus von 28 Tagen mit der Kombination von KYPROLIS und REVLIMID zu Fr. 9'111.25, der Kombination von EMPLICITI und REVLIMID zu Fr. 9'283.29 und mit IMNOVID zu Fr. 9'813.03 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz: Es resultiert ein TQV-Niveau von Fr. 9'402.52 für NINLARO + REVLIMID und somit von Fr. 4'701.26 für NINLARO.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 7'577.95 2.3/3/4mg Hartkapseln 3 Stk.), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DL, NL, GB, FI, BE, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Ninlaro 2.3 mg Hartkapseln 3 Stk.	Fr. 7'577.95	Fr. 8'013.40
Ninlaro 3 mg Harkapseln 3 Stk.	Fr. 7'577.95	Fr. 8'013.40
Ninlaro 4 mg Harkapseln 3 Stk.	Fr. 7'577.95	Fr. 8'013.40

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2020.