



(20408), LENVIMA, Eisai Pharma AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2015

1 Zulassung Swissmedic

LENVIMA wurde von Swissmedic per 19. August 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

Lenvima ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit Radiojod-refraktärem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, progredientem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

LENVIMA (Lenvatinib) ist ein Orphan Drug. Lenvatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1, VEGFR2 und VEGFR3 des Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere RTK hemmt, die im Zusammenhang stehen mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg.

Studie 1

Bei der **SELECT-Studie (Schlumberger et al., NEJM 2015;372:621-30)** handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III Studie mit 392 Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis **2:1 zu Lenvatinib (N=261) oder Placebo (N=131)** randomisiert. Bei Progression konnten Patienten aus dem Placebo-Arm in den aktiven Arm wechseln.

Im primären Endpunkt wurde das **progressionsfreie Überleben (PFS)** untersucht. Das mediane PFS betrug 18.3 Monate (95% CI 15.1-NR) im aktiven Arm versus 3.6 Monate (95% CI 2.2-3.7) im Placebo-Arm (HR für Progression oder Tod 0.21; 99% CI 0.14-0.31; $p < 0.001$). Ein PFS-Benefit versus Placebo wurde in allen Subgruppen beobachtet. Das PFS betrug bei TKI-naiven Patienten 18.7 Monate, bei Patienten mit einer vorangehenden TKI-Therapie 15.1 Monate.

Im sekundären Endpunkt wurde das **Gesamtüberleben (OS)** untersucht. Das mediane OS wurde zum Zeitpunkt der ersten Auswertung (medianer Follow-up von 17.1 Mt.) in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Differenz war zum Zeitpunkt der für die Publikation berücksichtigten Analyse nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Behandlungsarmen. Die Fachinformation berücksichtigt jedoch aufdatierte Werte: Bei der OS-Analyse unter Berücksichtigung des Crossover findet sich eine Hazard Ratio von 0.53 (CI 0.34-0.82; $p = 0.005$).

Gemäss nachgereichten Zahlen der Zulassungsinhaberin zeigen sich beim 2. Data Cut-off (15. Juni 2014) folgende Überlebensdaten:

| | LENVIMA | Placebo |
|---|-------------------------------------|-----------------|
| Anzahl Todesfälle (%) | 93 (35.6) | 55 (42.0) |
| medianes OS (Mt.) | NR (30.9, NR) | 19.1 (14.3, NR) |
| Unadjusted Hazard ratio (95% CI), p-value | 0.80 (0.57, 1.12), nominal p=0.1993 | |
| RPSFT adjusted Hazard ratio (95% CI), p-value | 0.53 (0.34, 0.82), nominal p=0.0051 | |

Das mediane OS wurde nach 34 Monaten im LENVIMA-Arm noch nicht erreicht, im Placebo-Arm ist es 19.1 Monate. Nach 24 Monaten sind im aktiven Arm noch 61.7% und im Placebo-Arm noch 39.9% der Studienteilnehmer am Leben.

Die **Ansprechrate** war mit 64.8% im Lenvatinib-Arm (4 x CR, 165 x PR) signifikant höher als mit 1.5% im Placebo-Arm (odds ratio 28.87; 95% CI 12.46-66.86; p<0.001).

Studie 2

Beim am ASCO Meeting Mai/Juni 2015 präsentierten Poster von **Brose MS et al. (J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 6048))** handelt es sich um eine **Subgruppenanalyse der SELECT-Studie**. Es wurde das Ansprechen bei Patienten **≤ 65 Jahre (N=155) und > 65 Jahre (N=106)** untersucht.

Die **Ansprechrate** war bei den jüngeren Patienten höher als bei den über 65-jährigen, jedoch bei beiden deutlich besser als bei Placebo. Beim **PFS** gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen. Auch beim **OS** gab es keinen Unterschied bei den älteren und jüngeren Patienten im Lenvatinib-Arm, allerdings gab es einen statistisch signifikanten Unterschied im Placebo-Arm (reduziertes OS bei älteren Patienten).

Studie 3

Bei der Studie von **Cabanillas ME et al., (Cancer (first published online: 24 APR 2015))** handelt es sich um eine offene einarmige Phase II Studie mit 58 Patienten.

Es wurde in den mit einer Startdosis von 24 mg behandelten Patienten eine Ansprechrate von 50% erreicht nach einem Follow-up von ≥ 14 Monaten (keine complete response). Die mediane Zeit bis zur Response betrug 3.6 Monate und die mediane Dauer der Response 12.7 Mt. Die Ansprechrate bei Patienten mit vorangegangener VEGF-Therapie betrug 59%. Es wurde ein medianes PFS von 12.6 Monaten erreicht (95%CI 9.9-16.1).

Zusammenfassung der Wirksamkeit und Beurteilung des BAG

Die pivotale Phase III Studie zeigte eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung von 14.7 Monaten im PFS im Vergleich zu Placebo. Dieses Resultat wird zusätzlich unterstützt durch eine markant höhere Responderate.

Bezüglich dem OS sind die Resultate weniger eindeutig beurteilbar: Zum Zeitpunkt der Primäranalyse wurde das mediane OS für Lenvatinib noch nicht erreicht. Aktuellere und für die Fachinformation berücksichtigte Daten zeigen jedoch bei der OS-Analyse unter Berücksichtigung des Crossover signifikante Unterschiede im OS (HR 0.53; CI 0.34-0.82; p=0.005). Nach 24 Monaten sind im aktiven Arm noch 61.7% und im Placebo-Arm noch 39.9% am Leben.

Im Vergleich mit Placebo wurden unter LENVIMA höhere Werte für das PFS und das Ansprechen erreicht als unter NEXAVAR. Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen indirekten Vergleich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit

In der pivotalen Studie betrug die mediane Behandlungsdauer im aktiven Arm 13.8 Monate und im Placebo-Arm 3.9 Monate. Bei 82.4% (vs. 18.3%) der mit Lenvatinib behandelten Patienten war ein Behandlungsunterbruch notwendig, eine Dosisreduktion bei 67.8% (vs. 4.6%). Somit resultierte eine durchschnittliche Lenvatinib-Dosis von 17.2mg. Bei 14.2% (vs. 2.3%) der Patienten erfolgte ein Studienabbruch. Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen \geq Grad 3 wurden im aktiven Arm bei 75.9% und im Placebo-Arm bei 9.9% der Patienten registriert. Eine Hauptnebenwirkung war Hypertonie. Arzneimittelbezogene UAW die mehr als 40% der Patienten im Lenvatinib-Arm betrafen waren: Hypertonie (67.8%), Diarrhöe (59.4%), Müdigkeit oder Asthenie (59.0%), Appetitverminderung (50.2%), Gewichtsverlust (46.4%) und Nausea (41.0%). UAW, die am häufigsten in einer Dosisreduktion resultierten, waren Hypertonie und Proteinurie. Die meisten Dosisreduktionen erfolgten innerhalb der ersten 3 Monate. Gemäss Swissmedic Vorbescheid beruht die in der Phase III Studie angewendete Dosis auf Phase I Studien in Tumorpatienten mit Prüfung der MTD durch Dosisescalation. Eine Dosisfindungsstudie in Patienten mit Schilddrüsenkarzinom liegt nicht vor, wird allerdings von Swissmedic als Auflage verlangt. 6 von 20 Todesfällen im aktiven Arm wurden als arzneimittelbezogen eingestuft.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

LENVIMA wird als 4mg und 10mg Kapseln in Packungen à 30 Stück angemeldet. Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 24mg. In Abhängigkeit der Verträglichkeit wird die Dosis auf 20, 14 oder 10mg reduziert. Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen, da nur wenige Daten für Dosen unter 10mg vorliegen. Die durchschnittlich verabreichte Dosis in der SELECT-Studie betrug 17.2mg. Offen ist, ob in der Praxis auch weitere Dosierungen verwendet werden (z.B. 16mg).

Medizinischer Bedarf

Das Schilddrüsenkarzinom wird in der Regel operativ, mit radioaktivem Jod und Thyroxin-Therapie zur Unterdrückung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons behandelt. Die meisten Patienten haben eine gute Prognose mit der Standard-Behandlung. Das Radiojod-refraktäre, lokal fortgeschrittene oder metastasierende, progrediente, differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist nicht heilbar und es existiert bisher keine effektive und zugelassene Therapie. Gemäss den ESMO-Leitlinien 2012 gibt es beim Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom keine Standard-Therapie und es wird empfohlen die Patienten in klinische Studien einzuschliessen. Seit der Publikation dieser Leitlinien ist in der Schweiz NEXAVAR für diese Indikation zugelassen und in der SL gelistet, hat allerdings eine tiefere Ansprechrate als LENVIMA. Doxorubicin ist zugelassen beim Schilddrüsenkarzinom hat jedoch ebenfalls eine tiefere Responserate. Gemäss den aktuellen NCCN-Guidelines ist Lenvatinib gegenüber Sorafenib der bevorzugte Wirkstoff aufgrund der Responserate.

Beurteilung der Zweckmässigkeit durch das BAG

Die hohe Ansprechrate geht einher mit einer hohen Frequenz an Behandlungsunterbrüchen, Dosisreduktionen und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Das Nebenwirkungsprofil ist im Allgemeinen demjenigen von TKI ähnlich. Im indirekten Vergleich mit NEXAVAR scheint die Anzahl von Behandlungsunterbrüchen, schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen unter LENVIMA jedoch etwas erhöht zu sein. Die Anzahl an Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen ist jedoch bei beiden Produkten vergleichbar.

LENVIMA wurde mit einer Startdosis von 24mg schlecht toleriert. Es ist unklar, welches die ideale Startdosis wäre und ob die Patienten mit 24mg unnötiger Toxizität ausgesetzt werden.

Mit den Dosisstärken 4 und 10 mg können sowohl die Startdosierung, wie auch alle empfohlenen Dosis-schritte abgedeckt werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel 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 keine Informationen bezüglich des APV. Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

„Radiojod-refraktäres, lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes, progredientes, differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Es werden nur die Dosierungen gemäss Fachinformation vergütet (24mg, 20mg, 14mg, 10mg oder tiefere Dosierungen).“

- Aufgrund des Preisvergleiches mit NEXAVAR auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Monatskosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Es wurde folgender TQV durchgeführt:

| | LENVIMA | NEXAVAR |
|------------------------------------|---|--|
| FAP | 30 Kaps 4 mg Fr. 2077.88 30 Kaps 10 mg Fr. 2077.88 | Filmtabl 200 mg 112 Tbl Fr. 4407.89 |
| Dosierung | 1 x tgl. 24mg | 2 x tgl. 400mg (→4 Tbl) |
| TTK | Fr. 207.79 | Fr. 157.42 |
| - TQV-Niveau mit IZ von 10% | | Fr. 173.16 |
| Kosten pro Monat (30d) | Fr. 6233.64 | Fr. 4722.60 |
| - TQV-Niveau mit IZ von 10% | | Fr. 5194.86 |

- Mit einem Innovationszuschlag (IZ) von 10% auf die Tagestherapiekosten/Monatskosten von NEXAVAR.
- Neben dem TQV wurde für die Preisbildung auch das Auslandpreisniveau berücksichtigt.
- Zu folgenden Preisen:

| Galenische Form | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 30 Kaps 4 mg | Fr. 2077.88 | Fr. 2340.40 |
| 30 Kaps 10 mg | Fr. 2077.88 | Fr. 2340.40 |

5 Befristung

Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2017