

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom)

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Carfilzomib gemäß dem Beschluss vom 2. Juni 2016 (BAnz AT 28.06.2016 B3) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Carfilzomib

Beschluss vom: 19. Januar 2017
In Kraft getreten am: 19. Januar 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016):

Kyprolis[®] ist in Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.¹

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Carfilzomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

¹ Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „Kyprolis[®] ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben“. Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf o.g. Anwendungsgebiet. Über Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason wurde am 2. Juni 2016 beschlossen.

Studienergebnisse nach Endpunkten aus ENDEAVOR (Datenschnitt: 10.November.2014)

Endpunkt	Interventionsarm Cd (n=464)		Kontrollarm Vd (n=465)		Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Mortalität					
Mediane Gesamtüberlebensdauer (95%-KI)	n.b. (n.b.; n.b.)		24,3 (24,3; n.b.)		HR ^a 0,79 (0,58;1,09) p-Wert: 0,065 ^b
Morbidität					
Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (95%-KI) ^c	18,7 (15,6; n.b.)		9,4 (8,4; 10,4)		HR ^a 0,53 (0,44; 0,65) p-Wert: <0,0001 ^e
Endpunkt	Interventionsarm Cd (n=464)		Kontrollarm Vd (n=465)		Intervention vs. Kontrolle
	Responder ⁱ	Mediane Zeit bis Ereignis ^j	Responder ⁱ	Mediane Zeit bis Ereignis ^j	Hazard Ratio (95 %-KI) ^k
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^l					
Fatigue	301	57,0	280	57,0	0,90 (0,76; 1,06)
Schmerz	227	169,0	210	121,0	0,86 (0,72; 1,04)
Übelkeit/Erbrechen	154	537,0	152	251,0	0,78 (0,62; 0,98)

Endpunkt	Interventionsarm Cd (n=464)		Kontrollarm Vd (n=465)		Intervention vs. Kontrolle
	Responder ⁱ	Mediane Zeit bis Ereignis ^j	Responder ⁱ	Mediane Zeit bis Ereignis ^j	Hazard Ratio (95 %-KI) ^k
Lebensqualität^l					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Gesundheitszustand/ Lebensqualität	244	113,0	248	85,0	0,77 (0,65; 0,92)
Physis	221	169,0	214	114,0	0,82 (0,68; 0,99)
Rolle	280	85,0	254	85,0	0,95 (0,80; 1,13)
EORTC QLQ-MY20^o					
Krankheitssymptome	168	393,0	155	250,0	0,88 (0,71; 1,10)
Nebenwirkungen	218	196,0	235	113,0	0,65 (0,54; 0,78)
FACT/GOG-Ntx	173	337,0	192	168,0	0,69 (0,56; 0,85)

Endpoint	Häufigkeit Cd (n=463) N (%)	Häufigkeit Vd (n=456) N (%)	Risk Ratio ^f (95%-KI)
Nebenwirkungen Patienten mit mindestens einem...			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	455 (98,3)	447 (98,0)	n.d. ^g
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	339 (73,2)	305 (66,9)	0,92 (0,78; 1,07)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	224 (48,4)	162 (35,5)	1,06 (0,87; 1,30)
SUE CTC-Grad $\geq 3^l$	194 (41,9)	145 (31,8)	1,01 (0,81; 1,25)
UE, das zum permanenten Abbruch einer Studienmedikation führte	92 (19,9)	95 (20,8)	0,71 (0,53; 0,94)
UE, das zum Tod führte	23 (5,0)	18 (3,9)	0,93 (0,50; 1,73)

	Interventionsarm Cd (n=463)		Kontrollarm Vd (n=456)		Intervention vs. Kontrolle
	Ereignisse	%	Ereignisse	%	Risk Ratio (95%-KI) p-Wert
Auftreten peripherer Neuropathien					
Alle Schweregrade	87	(18,8)	235	(51,5)	k.A.
CTC-Grad ≥ 2	28	(6,0)	146	(32,0)	0,19 (0,13; 0,28) < 0,0001
CTC-Grad ≥ 3	10	(2,2)	37	(8,1)	0,27 (0,13; 0,53) < 0,0001
CTC-Grad ≥ 4	0	0	1	(0,2)	k.A.
Expositionszeit-adjustierte Risikoschätzer zum Auftreten peripher Neuropathieereignisse^l					
	Ereignisse n (%)	Expositionszeit ^m	Ereignisse n (%)	Expositionszeit ^m	Risk Ratio ⁿ (95%-KI)
CTC-Grad ≥ 2	28 (6,0)	3977,2	146 (32,0)	2466,8	0,12 (0,08; 0,18)
CTC-Grad ≥ 3	10 (2,2)	4112,2	37 (8,1)	2963,6	0,20 (0,10; 0,39)

MedDRA Systemorganklasse <i>UE mit Inzidenz \geq 10% in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation und mehr als 10% Unterschied^p</i>	Cd N=463 n (%)	Vd N=456 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	342 (73,9)	287 (62,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	264 (57,0)	161 (35,3)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	237 (51,2)	184 (40,4)
Erkrankungen des Nervensystems	217 (46,9)	328 (71,9)
Gefäßerkrankungen	209 (45,1)	113 (24,8)
Kardiale Erkrankungen ⁿ	99 (21,4)	43 (9,4)

UE \geq Grad 3 nach NCI-CTCAE <i>mit der Inzidenz von mind. 5 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation, Preferred Term</i>	Cd N=463 n (%)	Vd N=456 n (%)
Patienten mit mindestens einem Ereignis	339 (73,2)	305 (66,9)
Anämie	67 (14,5)	45 (9,9)
Hypertonus	41 (8,9)	12 (2,6)
Thrombozytopenie	39 (8,4)	43 (9,4)
Pneumonie	32 (6,9)	36 (7,9)
Verminderte Lymphozytenzahl	26 (5,6)	8 (1,8)
Dyspnoe	25 (5,4)	10 (2,2)
Fatigue	25 (5,4)	32 (7,0)
Verminderte Thrombozytenzahl	17 (3,7)	24 (5,3)
Diarrhö	16 (3,5)	34 (7,5)
Periphere Neuropathie	6 (1,3)	24 (5,3)

Fußnoten und Abkürzungen

- ^a berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression stratifiziert nach Vortherapie mit Proteasominhibitor, Anzahl Vortherapien, ISS-Stadium, Bortezomibapplikation
- ^b einseitiger Log-Lank-Test stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen: Vortherapie mit Proteasominhibitor, Anzahl Vortherapien, ISS-Stadium, Bortezomibapplikation
- ^c bestimmt nach der Kaplan-Meier-Methode. KI berechnet nach Klein und Moeschberger
- ^d stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen: Vortherapie mit Proteasominhibitor, Anzahl Vortherapien, ISS-Stadium, Bortezomibapplikation
- ^e (1-seitig, $\alpha = 0,025$) Log-rank p-Wert, stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen: Vortherapie mit Proteasominhibitor, Anzahl Vortherapien, ISS-Stadium, Bortezomibapplikation
- ^f Cd vs. Vd; Risk Ratio wurde unter Berücksichtigung der Expositionszeit berechnet. Es handelt sich hierbei um Ergebnisse aus Post-hoc-Analysen.
- ^g Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
- ^h Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.
- ⁱ Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 oder EORTC QLQ-MY20 bzw. um ≥ 5 Punkte im FACT/GOG-Ntx gegenüber Studienbeginn zeigten.
- ^j Zeit in Tagen.
- ^k Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Proportional Hazard Regression berechnet. Dabei wurden Faktoren der stratifizierten Randomisierung als Co-Variate im Modell berücksichtigt.
- ^l Daten aus dem Amendment zur Nutzenbewertung vom 12.12.2016
- ^m Expositionszeit in Monaten: Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms
- ⁿ Risk Ratio adjustiert für die jeweiligen Expositionszeiten der Studienarme
- ^o Es wurden nur 2 Skalen des Fragebogens ausgewertet
- ^p Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

Abkürzungen:

Cd: Carfilzomib und Dexamethason

Vd: Bortezomib und Dexamethason

CTC: Common Terminology Criteria

k.A. keine Angaben im Modul 4, Studienunterlagen oder schriftlicher Stellungnahme.

n.d. nicht dargestellt

KI Konfidenzintervall

HR Hazard Ratio

RR Risk Ratio

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 4 700 – 7 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyprolis® (Wirkstoff: Carfilzomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003790/WC500197695.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Carfilzomib muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carfilzomib	227.433,58 € (1. Jahr) 231.192,00 € (ab dem 2. Jahr)
Dexamethason	292,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.01.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	6 318 €

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben