

# 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 (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze)**

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 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 1. Februar 2018 (BAnz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Carfilzomib in der Fassung der Beschlüsse vom 2. Juni 2016 (BAnz AT 28.06.2016 B3) und vom 19. Januar 2017 (BAnz AT 08.03.2017 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt:

## **Carfilzomib**

Beschluss vom: 15. Februar 2018  
In Kraft getreten am: 15. Februar 2018  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016):**

„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.“

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

- a) Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin  
oder  
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
oder  
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
oder  
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin  
oder  
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
oder  
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
oder

## Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

- a) Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Studie ASPIRE:

Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b> (2. Datenschnitt 28.04.2017)					
Gesamtüberleben					
Gesamt- population	396	48,3 [42,4; 52,8] 246 (62,1)	396	40,4 [33,6; 44,4] 267 (67,4)	0,794 [0,667; 0,945] 0,009 <sup>c</sup> AD = +7,9 Monate
Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter					
< 65 Jahre	211	55,6 [47,8; 69,0] 115 (54,5)	188	38,2 [31,8; 47,8] 122 (64,9)	0,68 [0,52; 0,87] 0,003 <sup>d</sup> AD = +17,4 Monate
≥ 65 Jahre	185	36,6 [31,8; 47,2] 131 (70,8)	208	41,2 [30,9; 46,4] 145 (69,7)	0,96 [0,76; 1,22] 0,707
Interaktion: p = 0,048					
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>e</sup> (1. Datenschnitt 16.06.2014)					

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-38) und des Addendums (A18-04) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Gesamt- population	396	26,3 [23,3; 30,5] 207 (52,3)	396	17,6 [15,0; 20,6] 224 (56,6)	0,690 [0,570; 0,834] <0,0001 <sup>f</sup> AD = +8,7 Monate
Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter					
< 65 Jahre	211	29,7 [k. A.] 105 (49,8)	188	16,1 [k. A.] 111 (59,0)	0,586 [0,448; 0,766] <0,0001 <sup>g</sup> AD = +13,6 Monate
≥ 65 Jahre	185	24,2 [k. A.] 102 (55,1)	208	18,5 [k. A.] 113 (54,3)	0,857 [0,655; 1,120] 0,1105 <sup>g</sup>
Interaktion: p = 0,0496					
Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Symptomatik (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Fatigue	396	142 [141; 308] 211 (53,3)	396	172 [141; 316] 188 (47,5)	1,05 [0,86; 1,28] 0,624
Übelkeit / Erbrechen	396	639 [494; 639] 108 (27,3)	396	515 [515; n. b.] 94 (23,7)	0,93 [0,71; 1,23] 0,630
Schmerz	396	484 [326; 511] 159 (40,2)	396	481 [331; n. b.] 140 (35,4)	0,97 [0,77; 1,22] 0,791
Dyspnoe	396	492 [477; n. b.] 151 (38,1)	396	520 [449; n. b.] 131 (33,1)	1,02 [0,80; 1,29] 0,882

Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Schlaflosigkeit	396	477 [310; 489] 167 (42,2)	396	477 [309; 486] 150 (37,9)	0,92 [0,74; 1,15] 0,460
Appetitverlust	396	494 [484; n. b.] 135 (34,1)	396	n. b. [492; n. b.] 94 (23,7)	1,32 [1,01; 1,71] 0,043
Diarrhö	396	477 [316; 477] 181 (45,7)	396	477 [323; 489] 136 (34,3)	1,11 [0,89; 1,39] 0,350
Obstipation	396	526 [497; n. b.] 113 (28,5)	396	484 [318; n. b.] 139 (35,1)	0,68 [0,53; 0,87] 0,003 AD = +42 Tage
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Krankheitssymptome	396	526 [484; 639] 130 (32,8)	396	499 [479; 520] 122 (30,8)	0,86 [0,67; 1,11] 0,244
Nebenwirkungen der Behandlung	396	478 [319; n. b.] 157 (39,6)	396	481 [317; 583] 141 (35,6)	1,00 [0,79; 1,25] 0,975
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 16.06.2014)</b>					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
globaler Gesundheitsstatus	396	498 [477; n. b.] 144 (36,4)	396	358 [309; n. b.] 152 (38,4)	0,79 [0,63; 0,99] 0,039 AD = +140 Tage
körperliche Funktion	396	512 [491; 639] 141 (35,6)	396	477 [316; 491] 146 (36,9)	0,79 [0,63; 1,00] 0,0503
Rollenfunktion	396	310 [155; 477] 186 (47,0)	396	310 [172; 475] 171 (43,2)	0,96 [0,78; 1,19] 0,730
emotionale Funktion	396	554 [493; n. b.] 124 (31,3)	396	n. b. [486; n. b.] 118 (29,8)	0,90 [0,70; 1,16] 0,436
kognitive Funktion	396	338 [309; 477] 184 (46,5)	396	316 [184; 477] 162 (40,9)	0,99 [0,80; 1,22] 0,904

Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
soziale Funktion	396	477 [309; 499] 171 (43,2)	396	309 [148; 476] 174 (43,9)	0,85 [0,68; 1,04] 0,119
<b>EORTC QLQ-MY20 - Zeit bis zur Verschlechterung (≥ 10 Punkte)</b>					
Zukunftsperspektive	396	141 [74; 141] 266 (67,2)	396	141 [139; 148] 216 (54,5)	1,17 [0,98; 1,40] 0,081
Körperwahrnehmung	396	n. b. [n. b.; n. b.] 104 (26,3)	396	570 [570; n. b.] 100 (25,3)	0,90 [0,69; 1,19] 0,478
Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	392	0,3 [0,1; 0,3] 384 (98,0)	389	0,4 [0,3; 0,5] 381 (97,9)	-
schwerwiegende UE (SUE)	392	12,7 [10,1; 16,0] 257 (65,6)	389	15,4 [12,7; 19,1] 221 (56,8)	1,06 [0,89; 1,27] 0,515 <sup>i</sup>
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	392	16,9 [13,7; 22,7] 341 (87,0)	389	20,9 [18,7; 27,3] 323 (83,0)	1,11 [0,92; 1,34] 0,290 <sup>i</sup>
spezifische UE	<i>keine verwertbaren Daten</i>				
<b>Abbruch wegen UE</b>					
gesamte Studienmedikation	392	k. A. 75 (19,1)	389	k. A. 80 (20,6)	RR: 0,93 [0,70; 1,23] 0,683 <sup>j</sup>
≥ 1 Studienmedikation		k. A. 131 (33,4)		k. A. 117 (30,1)	RR: 1,11 [0,90; 1,37] 0,370 <sup>j</sup>
a: sofern nicht anders angegeben.					
b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.					

Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<p>c: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und <math>\beta</math>2-Mikroglobulin (&lt; 2,5 mg/l, <math>\geq</math> 2,5 mg/l).</p> <p>d: 2-seitiger p-Wert basierend auf dem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>e: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>f: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel (&lt;2,5 mg/l, <math>\geq</math>2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).</p> <p>g: einseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>h: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und Beta-2-Mikroglobulin (&lt; 2,5 mg/l, <math>\geq</math> 2,5 mg/l).</p> <p>i: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, nicht adjustiert.</p> <p>j: Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Studie ENDEAVOR:

Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität (Datenschnitt 03.01.2017)</b>					
Gesamt-überleben	464	47,6 [42,5; n. e.] 189 (40,7)	465	40,0 [32,6; 42,3] 209 (44,9)	0,791 [0,648; 0,964] 0,020 <sup>c</sup> AD = +7,6 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>d</sup> (Datenschnitt 10.11.2014)					
Gesamt-population	464	18,7 [15,6; n. e.] 171 (36,9)	465	9,4 [8,4; 10,4] 243 (52,3)	0,533 [0,437; 0,651] <0,0001 <sup>e</sup> AD = +9,3 Monate

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason			Bortezomib + Dexamethason			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	LSME <sup>g</sup> (SD)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	LSME <sup>g</sup> (SD)	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
FACT/GOG-Ntx (Datenschnitt 10.11.2014)							
Neurotoxizität	459	37,0 (6,0)	36,0 (k. A.)	452	37,0 (6,3)	35,2 (k. A.)	0,84 [0,40; 1,28] <0,001 Hedges'g: 0,25 [0,12; 0,38] <sup>h</sup>

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (Datenschnitt 10.11.2014)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Fatigue	464	57 [57; 59] 301 (64,9)	465	57 [53; 79] 280 (60,2)	0,90 [0,76; 1,06] 0,199
Übelkeit / Erbrechen	464	537 [337; n. e.] 153 (33,0)	465	251 [197; 361] 152 (32,7)	0,78 [0,62; 0,98] 0,036 AD = +286 Tage
Schmerz	464	169 [141; 213] 227 (48,9)	465	121 [106; 168] 210 (45,2)	0,86 [0,72; 1,04] 0,128
Dyspnoe	464	86 [85; 113] 271 (58,4)	465	113 [86; 148] 215 (46,2)	1,11 [0,93; 1,33] 0,242
Schlaflosigkeit	464	111 [84; 141] 244 (52,6)	465	85 [57; 105] 240 (51,6)	0,80 [0,67; 0,95] 0,013 AD = +26 Tage
Appetitverlust	464	337 [281; n. e.]	465	166 [137; 207]	0,66 [0,54; 0,81]

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
		172 (37,1)		191 (41,1)	< 0,001 AD = +171 Tage
Diarrhö	464	309 [253; 453] 178 (38,4)	465	169 [141; 225] 184 (39,6)	0,71 [0,58; 0,88] 0,001 AD = +140 Tage
Obstipation	464	n. e. [456; n. e.] 129 (27,8)	465	141 [109; 220] 190 (40,9)	0,47 [0,38; 0,59] <0,001
<b>EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)</b>					
Krankheitssymptome	464	393 [256; n. e.] 168 (36,2)	465	250 [196; 651] 155 (33,3)	0,88 [0,71; 1,10] 0,271
Nebenwirkungen der Behandlung	464	196 [141; 251] 218 (47,0)	465	113 [89; 116] 235 (50,5)	0,65 [0,54; 0,78] <0,001 AD = +83 Tage
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 10.11.2014)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur Verschlechterung (≥10 Punkte)</b>					
globaler Gesundheitsstatus	464	113 [86,0; 141] 244 (52,6)	465	85 [85; 106] 248 (53,3)	0,77 [0,65; 0,92] 0,005 AD = +28 Tage
körperliche Funktion	464	169 [141; 225] 221 (47,6)	465	114 [99; 168] 214 (46,0)	0,82 [0,68; 0,99] 0,039 AD = +55 Tage
Rollenfunktion	464	85 [58; 88] 280 (60,3)	465	85 [66; 99] 254 (54,6)	0,95 [0,80; 1,13] 0,558
emotionale Funktion	464	211 [169; 337] 207 (44,6)	465	193 [141; 225] 184 (39,6)	0,86 [0,70; 1,05] 0,138

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
kognitive Funktion	464	142 [114; 197] 234 (50,4)	465	113 [87; 147] 215 (46,2)	0,83 [0,69; 1,00] 0,046 AD = +29 Tage
soziale Funktion	464	85 [85; 113] 258 (55,6)	465	85 [84; 112] 254 (54,6)	0,84 [0,70; 1,00] 0,046
EORTC QLQ-MY20 - Zeit bis zur Verschlechterung (≥10 Punkte)					
Zukunftsperspektive	464	56 [30; 57] 313 (67,5)	465	50 [36; 56] 261 (56,1)	1,01 [0,86; 1,19] 0,916
Körperwahrnehmung	464	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (27,3)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 92 (19,8)	1,20 [0,92; 1,58] 0,176

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b> (Datenschnitt 03.01.2017)					
UE (ergänzend dargestellt)	463	0,1 [0,1; 0,2] 457 (98,7)	456	0,2 [0,2; 0,3] 451 (98,9)	–
SUE	463	10,9 [8,8; 14,3] 273 (59,0)	456	16,4 [13,8; 22,7] 182 (39,9)	1,22 [1,01; 1,47] 0,040 <sup>i</sup> AD = -5,5 Monate
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	463	3,1 [2,3; 4,0] 377 (81,4)	456	2,9 [2,4; 3,8] 324 (71,1)	1,06 [0,92; 1,24] 0,413 <sup>j</sup>
spezifische UE	<i>keine verwertbaren Daten</i>				
Abbruch wegen UE					
gesamte Studienmedikation	463	33,1 [23,1; n. e.] 133 (28,7)	456	n. e. [33,9; n. e.] 118 (25,9)	RR:1,11 [0,90; 1,37] 0,530 <sup>k</sup>

Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
≥ 1 Studien-medikation	463	n. e. [31,7; n. e.] 116 (25,1)	456	n. e. [35,5; n. e.] 99 (21,7)	RR: 1,15 [0,91; 1,46] 0,248 <sup>k</sup>

a: sofern nicht anders angegeben.

b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.

c: Verdopplung des einseitigen p-Werts des stratifizierten Log-Rank-Tests.

d: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

e: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Applikation (i.v., s.c.).

f: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.

g: aus einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM).

h: Berechnung basierend auf der LSMD und dem Standardfehler aus dem MMRM.

i: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Proteasominhibitor (ja, nein), Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 Therapielinien), ISS-Stadium (1, 2 oder 3), Art der Bortezomib-Applikation (i.v., s.c.).

j: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, nicht adjustiert.

k: Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Subskala); HR: Hazard Ratio; ISS: internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference (Kleinste-Quadrate-Schätzer der Mittelwertdifferenz); LSME: Least Square Mean Estimate (Kleinste-Quadrate-Schätzer des Mittelwertes); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

a) Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

und

b) Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

ca. 4700 – 7000 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: 10. Januar 2018)

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003790/WC500197692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Carfilzomib muss durch in der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten<sup>2</sup>:**

a) Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	85.722,24 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	178,83 €
Gesamt	182.870,02 €

<sup>2</sup> Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	48.522,88 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19.392,64 €
Gesamt	67.915,52 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97.257,83 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	24.261,44 € - 48.522,88 €
Dexamethason	97,20 € - 156,87 €
Gesamt	24.358,64 € - 48.679,75 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	174,35 €
Gesamt	185.351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € - 239,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	<u>1. - 12. Zyklus</u> 6 <u>ab 13. Zyklus</u> 4	76	6.156 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus 4 ab 3. Zyklus 2	30	2.130 €

b) Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	161.560,08 €
Dexamethason	225,20 €
Gesamt	161.785,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	48.522,88 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19.392,64 €
Gesamt	67.915,52 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97.257,83 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	24.261,44 € - 48.522,88 €
Dexamethason	97,20 € - 156,87 €
Gesamt	24.358,64 € - 48.679,75 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	174,35 €
Gesamt	185.351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € - 239,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6.318 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	30	2.130 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken