

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.“

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

- 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 Endpunkten¹:

- 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| Mortalität (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 ^c 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 ^d 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 | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) ^e (1. Datenschnitt 16.06.2014) | | | | | |

¹ 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| 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 ^f 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 ^g 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 ^g |
| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b |
| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b |
| 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 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 16.06.2014) | | | | | |
| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b |
| soziale Funktion | 396 | 477 [309; 499] 171 (43,2) | 396 | 309 [148; 476] 174 (43,9) | 0,85 [0,68; 1,04] 0,119 |
| EORTC QLQ-MY20 - Zeit bis zur Verschlechterung (≥ 10 Punkte) | | | | | |
| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | | | | |
| 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 ⁱ |
| 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 ⁱ |
| spezifische UE | <i>keine verwertbaren Daten</i> | | | | |
| Abbruch wegen UE | | | | | |
| gesamte Studienmedikation | 392 | k. A. 75 (19,1) | 389 | k. A. 80 (20,6) | RR: 0,93 [0,70; 1,23] 0,683 ^j |
| ≥ 1 Studienmedikation | | k. A. 131 (33,4) | | k. A. 117 (30,1) | RR: 1,11 [0,90; 1,37] 0,370 ^j |
| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| <p>c: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und β2-Mikroglobulin (< 2,5 mg/l, \geq 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 β2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq2,5 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 (< 2,5 mg/l, \geq 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| Mortalität (Datenschnitt 03.01.2017) | | | | | |
| 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 ^c AD = +7,6 Monate |
| Morbidität | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d (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 ^e AD = +9,3 Monate |

| Endpunkt | Carfilzomib + Dexamethason | | | Bortezomib + Dexamethason | | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|--|
| | N ^f | Werte Studienbeginn MW (SD) | LSME ^g (SD) | N ^f | Werte Studienbeginn MW (SD) | LSME ^g (SD) | LSMD [95 %-KI]; p-Wert |
| Morbidität | | | | | | | |
| 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] ^h |

| 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] ⁱ p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| Morbidität | | | | | |
| 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] ⁱ p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| | | 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 |
| EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) | | | | | |
| 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 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 10.11.2014) | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | |
| 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] ⁱ p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| Unerwünschte Ereignisse (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 ⁱ 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 ^j |
| 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 ^k |

| 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b |
| ≥ 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 ^k |

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

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

Jahrestherapiekosten²:

- 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 € |

² Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| 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 |
|---------------------------------------|---|--------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| 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 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| 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 |
|---------------------------------------|---|--------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Carfilzomib | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 6 | 78 | 6.318 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| 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 veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken