



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carfilzomib

Vom 15. Februar 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23
5. Beschluss	25
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	40
B. Bewertungsverfahren	41
1. Bewertungsgrundlagen.....	41
2. Bewertungsentscheidung	41
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2 Nutzenbewertung	41
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH.....	51
5.2 Stellungnahme der German-speaking Myeloma Multicenter Group	90
5.3 Stellungnahme der Medac GmbH.....	111
5.4 Stellungnahme Professor Einsele.....	120
5.5 Stellungnahme der Takeda GmbH	133
5.6 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	146
5.7 Stellungnahme der Celgene GmbH.....	154
5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	161

5.9	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	168
5.10	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	184
D.	Anlagen	207
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	207
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	233

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Carfilzomib wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 2. Juni 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Carfilzomib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen. Am 29. Juni 2016 erhielt das Arzneimittel die Zulassung für eine Anwendungsgebieten-erweiterung. Am 19. Januar 2017 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Carfilzomib in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 15. August 2017 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Carfilzomib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Carfilzomib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Carfilzomib (Kyprolis ®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

¹Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bortezomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Vincristin und

Interferon alfa-2b (als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten).

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt für die vorliegenden Anwendungsgebiete als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Bei bereits vorbehandelten Patienten kann eine erstmalige oder erneute autologe Stammzelltransplantation oder auch eine allogene Stammzelltransplantation zwar im individuellen Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen, kommt jedoch nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Carfilzomib: Beschluss vom 19. Januar 2017

Carfilzomib: Beschluss vom 2. Juni 2016

Ixazomib: Beschluss vom 6. Juli 2017

Daratumumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Elotuzumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Panobinostat: Beschluss vom 17. März 2016

Pomalidomid: Beschluss vom 17. März 2016

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach wird in der Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie ganz überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid und Elotuzumab – abgestellt. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin angewendet. Zudem steht Bortezomib als Monotherapie zur Verfügung. Elotuzumab ist in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid zugelassen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die Evidenz für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason weist dabei eine im Vergleich schlechtere Datenlage auf, diese Option wird aber dennoch, insbesondere aufgrund von potentiellen therapie relevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Aufgrund der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie Daratumumab als Monotherapie ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt,

womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation zum vorliegenden Anwendungsgebiet besteht.

Mit Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) sowie mit Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) stehen weitere zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die jedoch recht neu sind und deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Carfilzomib wie folgt bewertet:

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

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ASPIRE heran.

In der Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen. Therapieresistente Patientinnen und Patienten konnten dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die Refraktärität auf die letzte Therapielinie bezog, jedoch nicht dann, wenn sie progredient unter einer vorangegangenen Bortezomib-Therapie und / oder einer Lenalidomid-Therapie gewesen sind.

Es wurden insgesamt 792 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 396 Interventionsarm; N = 396 Kontrollarm). Die Randomisierung wurde nach β 2-Mikroglobulinlevel, Lenalidomid- und Bortezomib-Vortherapie stratifiziert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität. Nach Abbruch der randomisierten Studienmedikation konnten in beiden Behandlungsarmen Folgetherapien gegeben werden.

Für die Studie ASPIRE liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor: Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse bei Erreichen von ca. 80 % (431) der geplanten 526 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben

(1. Datenschnitt vom 16. Juni 2014). Die finale Analyse war nach Vorliegen von 510 Ereignissen des Endpunktes Gesamtüberleben geplant (2. Datenschnitt vom 28. April 2017).

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Auswertungen zu beiden Datenschnitten vor. Für die Nutzenbewertung werden für diese Endpunkte jeweils die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen.

Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 16. Juni 2014).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der ASPIRE-Studie ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,794, 95%-KI [0,667; 0,945], p-Wert = 0,009). Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 48,3 Monate und ist damit um 7,9 Monate länger als in der Kontrollgruppe (40,4 Monate).

Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktion: $p=0,048$). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subgruppe der < 65-jährigen Patienten (Hazard Ratio = 0,68 [0,52; 0,87], p-Wert = 0,003), wohingegen in der Subgruppe der \geq 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Hazard Ratio = 0,96 [0,76; 1,22], p-Wert = 0,707).

Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten < 65 Jahre oder Patienten \geq 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.

Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie herangezogen. Dabei wird der für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der ASPIRE-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.

Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; $p < 0,0001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Für die Erfassung der Symptomatik wurde die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens sowie des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 eingesetzt.

Hinsichtlich des Endpunkts Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bezüglich des Endpunkts Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, das Ausmaß des Effekts ist aber nicht mehr als geringfügig.

Für weitere Endpunkte zur Symptomatik liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur erhobenen Symptomatik zeigt sich bei einem Teilaspekt (Obstipation) ein geringer Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Bezüglich des Endpunkts globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Carfilzomib-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Für weitere Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich bei einem Teilaspekt der Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus) ein geringer Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Demnach ist für diese Endpunkte weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason belegt.

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE ist nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen sind Überlebenszeitanalysen für die Auswahl und Interpretation spezifischer UE notwendig. Diese legt der pharmazeutische Unternehmer nur für häufige SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 (SOC und PT) und häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (nur PT) vor. Überlebenszeitanalysen für häufige SUE jeglichen Schweregrades, häufige schwere UE auf Ebene der SOC und häufige UE allgemein fehlen. Somit können keine Aussagen zu möglichen Vor- oder Nachteilen bei den spezifischen UE gemacht werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ASPIRE-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason vor.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, da verwertbare Daten zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen nicht vorliegen.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter in Verbindung mit der im Median 8 bzw. 9 Jahre jüngeren Studienpopulation im Vergleich zum mittleren Erkrankungsalter in Deutschland².

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

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

Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ENDEAVOR heran.

In der Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben.

Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen.

Es wurden insgesamt 929 Patientinnen und Patienten randomisiert, davon 464 Patientinnen und Patienten in den Carfilzomib-Arm und 465 Patientinnen und Patienten in den Bortezomib-Arm. Die Randomisierung wurde nach Proteasom-Inhibitor-Vortherapie, Anzahl vorheriger Therapielinien, ISS-Stadium und Wahl der Bortezomib-Applikation (intravenös, subkutan) stratifiziert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich.

² Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland) Multiples Myelom.

Für die Studie ENDEAVOR liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor: Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Analyse bei Vorliegen von 414 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (1. Datenschnitt 10. November 2014). Die zweite präspezifizierte Analyse wurde bei Vorliegen von 80 % der geplanten 496 Ereignisse des Endpunkts Gesamtüberleben durchgeführt (3. Januar 2017).

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Auswertungen zu beiden Datenschnitten vor. Für die Nutzenbewertung werden für diese Endpunkte jeweils die Daten des aktuellen Datenschnitts herangezogen.

Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 10. November 2014).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der ENDEAVOR-Studie ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,791, 95%-KI [0,648; 0,964], p-Wert = 0,02). Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 47,6 Monate und ist damit um 7,6 Monate länger als in der Kontrollgruppe (40,0 Monate).

Der für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben wird als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der ENDEAVOR-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.

Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,533 [0,437; 0,651]; p<0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Für die Erfassung der Symptomatik wurde die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens sowie des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 eingesetzt.

Es zeigt sich bei der Auswertung, der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bezüglich des Endpunkts Schlaflosigkeit, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, das Ausmaß des Effekts ist aber nicht mehr als geringfügig.

Hinsichtlich der Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit/Erbrechen und Nebenwirkungen der Erkrankung zeigen sich jeweils statistisch signifikante Vorteile für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Für weitere Endpunkte zur Symptomatik liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Neurotoxizität

Der Endpunkt Neurotoxizität wurde in der Studie ENDEAVOR über den Fragebogen FACT/GOG-Ntx erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 5 Punkten vor. Da keine ausreichenden Informationen zur Validität dieser MID vorliegen, werden die im Studienbericht vorliegenden stetigen Analysen (MMRM-Analysen) zur Bewertung dieses Endpunkts herangezogen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination Dexamethason. Das Konfidenzintervall für das Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Aus diesem Grund lässt sich eine klinische Relevanz des Effekts nicht ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur erhobenen Symptomatik zeigen sich positive Effekte auf einzelne Symptome durch Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, körperliche Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Für weitere Endpunkte zur Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur erhobenen Lebensqualität zeigen sich positive Effekte durch Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE ist nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen sind Überlebenszeitanalysen für die Auswahl und Interpretation spezifischer UE notwendig. Diese legt der pharmazeutische Unternehmer mit den Stellungnahmen nur für SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 (SOC und PT) und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (nur PT) vor. Überlebenszeitanalysen für SUE gesamt, schwere UE auf Ebene der SOC und UE allgemein fehlen. Somit können keine Aussagen zu möglichen Vor- oder Nachteilen bei den spezifischen UE gemacht werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.

Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.

In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund, dass sich ein Nachteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur Kontrollbehandlung hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt, ist das Fehlen von verwertbaren Daten zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen von besonderer Relevanz.

Des Weiteren besteht ein mögliches Verzerrungspotential resultierend aus der nicht zulassungskonformen Bortezomib-Gabe im Kontrollarm. Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination Dexamethason möglich.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

2.2 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.

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus den Erstbeschlüssen zu Carfilzomib (19. Januar 2017 und 2. Juni 2016) sowie weiterer Beschlüsse zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde gelegt (Ixazomib (6. Juli 2017) und Elotuzumab (1. Dezember 2016)).

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76
	<u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus		<u>ab 13. Zyklus</u> 4	<u>Folgejahr</u> 52
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 37,8 mg <u>danach</u> 51 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76 <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 2 DFL, 10 mg 2 DFL, 30 mg 74 DFL, 60 mg <u>Folgejahr</u> 52 DFL, 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 TAB 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 TAB 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 37,8 mg <u>danach</u> 105,8 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 DFL, 10 mg 78 DFL, 30 mg 76 DFL, 60 mg <u>Folgejahr</u> 156 DFL, 10 mg 78 DFL, 30 mg 78 DFL, 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 TAB 20mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	32	32 DFL, 3,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	56,7 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 DFL, 50 mg 8 DFL, 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84	<u>1. Jahr</u> 84 TAB,

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					40 mg
				<u>Folgejahr</u> 52	<u>Folgejahr</u> 52 TAB, 40 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 TAB, 20 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	763 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 60 DFL, 400 mg
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 52 DFL, 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 TAB, 8 mg 30 TAB, 20 mg 22 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 26 TAB, 8 mg 26 TAB, 20 mg 26 TAB, 40 mg
HKP: Hartkapsel, TAB: Tablette, DFL: Durchstechflasche, FTA: Filmtablette					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellungen werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Carfilzomib	210,06 € 10 mg, 1 DFL	197,27 € [1,77 € ^d ; 11,02 € ^e]
	608,23 € 30 mg, 1 DFL	573,39 € [1,77 € ^d ; 33,07 € ^e]
	1.205,48 € 60 mg, 1 DFL	1.137,58 € [1,77 € ^d ; 66,13 € ^e]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ^d ; 451,29 € ^e]
Dexamethason	187,70 € ³ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ^d ; 13,98 € ^e]
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Carfilzomib	210,06 € 10 mg, 1 DFL	197,27 € [1,77 € ^d ; 11,02 € ^e]
	608,23 € 30 mg, 1 DFL	573,39 € [1,77 € ^d ; 33,07 € ^e]
	1.205,48 € 60 mg, 1 DFL	1.137,58 € [1,77 € ^d ; 66,13 € ^e]
Dexamethason	118,55 € ³ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ^d ; 8,51 € ^e]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)		
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € ^d ; 125,14 € ^e]
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	1.865,75 € 50 mg, 1 DFL	1.725,21 € [1,77 € ^d ; 138,77 € ^e]
	752,38 € 20 mg, 1 DFL	698,87 € [1,77 € ^d ; 51,74 € ^e]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>		

³ Festbetrag (Stufe I)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ⁴ ; 451,29 € ⁵]
Dexamethason	187,70 € ³ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁴ ; 13,98 € ⁵]
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € ⁴ ; 125,14 € ⁵]
Dexamethason	118,55 € ³ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁴ ; 8,51 € ⁵]
	53,75 € ³ 20 mg, 20 TAB	48,60 € [1,77 € ⁴ ; 3,38 € ⁵]
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Elotuzumab	1.557,58 € 400 mg, 1 DFL	1.470,13 € [1,77 € ⁴ ; 85,68 € ⁵]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 [1,77 € ⁴ ; 451,29 € ⁵]
Dexamethason	123,07 € ³ 8 mg, 100 TAB	112,43 € [1,77 € ⁴ ; 8,87 € ⁵]
	118,55 € ³ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁴ ; 8,51 € ⁵]
	187,70 € ³ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁴ ; 13,98 € ⁵]

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{4, 5}	Kosten pro Leistung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prämedikation⁷					
<i>Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,05 € ⁸ 10 x 8 mg	17,56 € (1,77 €; 0,72 €)	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 52,68 € <u>Folgejahr</u> 45,66 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 173,52 € <u>Folgejahr</u> 150,38 €
Ranitidin 150 mg, oral	19,85 € ⁸ 100 x 150 mg	17,38 € (1,77 €; 0,70 €)	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 5,21 € <u>Folgejahr</u> 4,52 €
Paracetamol ⁹ 500 - 1000 mg, oral	12,55 € ³ 50 x 500 mg 13,82 € ³ 45 x 1000 mg	10,66 € (1,77 €; 0,12 €) 11,83 € (1,77 €; 0,22 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 6,40 € - 7,89 € <u>Folgejahr</u> 5,54 € - 6,84 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis, eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

⁷ Laut Fachinformation zu Empliciti® (Stand: Juli 2017)

⁸ Festbetrag (Stufe II)

⁹ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 22. Juni 2015, eingegangen am 23. Juni 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. August 2015 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 8. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert.

Am 15. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Carfilzomib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Carfilzomib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2018 30. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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 09.03.2018 B2

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 multiplen 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)					
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

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
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
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

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
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
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

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
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.

c: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und β 2-Mikroglobulin (< 2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l).

d: 2-seitiger p-Wert basierend auf dem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.

e: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

f: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β 2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).

g: einseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test.

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).

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

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
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.). 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					

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 Studienmedikation	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

Jahrestherapiekosten¹:

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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	

¹ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
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 €
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 €

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					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
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 €	1. - 2. Zyklus 4 ab 3. Zyklus 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.03.2018 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Carfilzomib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib \(Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze\)](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Carfilzomib
- **Handelsname:** Kyprolis®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302)

- [Modul 1 \(253,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2021/2017-08-14_Modul1_Carfilzomib.pdf)
- [Modul 2 \(263,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2022/2017-08-14_Modul2_Carfilzomib.pdf)
- [Modul 3A \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2023/2017-08-14_Modul3A_Carfilzomib.pdf)

- [Modul 3B \(1,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2024/2017-08-14_Modul3B_Carfilzomib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2024/2017-08-14_Modul3B_Carfilzomib.pdf)
- [Modul 4A \(2,8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf)
- [Modul 4B \(2,6 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,2 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2034/2017-08-15_Informationen-zVT_Carfilzomib-D-302.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Carfilzomib (Kyprolis®)

„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 (siehe Abschnitt 5.1).“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

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

Stand der Information: August 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(700,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2031/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib-D-302.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2031/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib-D-302.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2017

- **Mündliche Anhörung: 08.01.2018**
Bitte melden Sie sich bis zum **02.01.2018** [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2017** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich
(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Carfilizomib%20-%202017-08-15-D-302) mit Betreffzeile
Stellungnahme - Carfilizomib - 2017-08-15-D-302). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene
Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für
die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext
inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen.
Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei
im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden
Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis
zum 02.01.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte
Februar 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/)
(http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/)
- [Verfahren vom 01.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/257/)
(http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/257/)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.01.2018 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Carfilzomib**

Stand: 02.01.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	06.12.2017
German-speaking Myeloma Multicenter Group	03.12.2017
medac GmbH	05.12.2017
Uniklinikum Würzburg Prof. Einsele	06.12.2017
Takeda GmbH	06.12.2017
vfa	06.12.2017
Celgene GmbH	06.12.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.12.2017
Janssen-Cilag GmbH	06.12.2017
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.12.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Rieth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Seitz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Michailov, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
German-speaking Myeloma Multicenter Group						
Weisel, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Caldas, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda GmbH						
Stache, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pitura, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Celgene GmbH						
MacDonald, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Brech, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Raviendran, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Englisch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tomeczkowski, hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Weisel, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib (Kyprolis®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib erfolgte anhand der die Zulassung begründenden randomisierten Studien ASPIRE und ENDEAVOR im Nutzendossier von Amgen.</p> <p>A. ASPIRE</p> <ul style="list-style-type: none">• Randomisierte Phase III-Studie (792 Patienten), die Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) prüfte. <p>B. ENDEAVOR</p> <ul style="list-style-type: none">• Randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie (929 Patienten), die Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) im direkten Vergleich (Head-to-Head) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) prüfte.• Erstmals wurden hier direkt zwei Proteasom-Inhibitoren (jeweils in der Zweifachkombination mit Dexamethason) in der Rezidivsituation miteinander verglichen.	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der ASPIRE-Studie zeigten zugunsten von Carfilzomib (KRd) im Vergleich gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikant verlängertes Gesamtüberleben um 7,9 Monate auf 48,3 Monate (Rd: 40,4 Monate) und Erhöhung der Überlebens-wahrscheinlichkeit um 21 %. • Lang anhaltende Krankheitsfreiheit: PFS 26,3 vs. 17,6 Monate, Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 14,6 Monate. • Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität. • Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität. • Insgesamt gute Verträglichkeit im Vergleich zur Zweifachkombination Rd. <p>Der G-BA beurteilte in der vorangegangenen Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht-quantifizierbar – u.a. aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt noch unreifen Datenlage zum Gesamtüberleben (G-BA 2016b).</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ergebnisse der ENDEAVOR-Studie zeigten zugunsten von Carfilzomib (Kd) im Direktvergleich gegenüber Bortezomib (Vd)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikant verlängertes Gesamtüberleben um 7,6 Monate auf 47,6 Monate (Vd: 40,0 Monate) und Erhöhung der Überlebens-wahrscheinlichkeit um 21 %. • Verdopplung der krankheitsfreien Zeit: PFS 18,7 vs. 9,4 Monate, 	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 11,9 Monate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität. • Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität. • Erhebliche Minimierung des Risikos für eine periphere Neuropathie (PN) um mehr als 80 %. • Insgesamt gute Verträglichkeit, insbesondere Reduktion des Auftretens unerwünschter Ereignisse sowie von Therapieabbrüchen aufgrund eines UEs im Vergleich zu Vd. <p>Der G-BA beurteilte in der vorangegangenen Nutzenbewertung den Zusatznutzen als gering – u.a. aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt noch unreifen Datenlage zum Gesamtüberleben (G-BA 2017a).</p>	
<p>Position von Amgen</p> <p>In diesem Jahr wurden die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien veröffentlicht und im Dossier dargestellt. Basierend auf den nun vorliegenden Ergebnissen eröffnet Carfilzomib Patienten mit multiplem Myelom unabhängig von der Kombination (KRd oder Kd) eine Chance auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Verlängerung des Überlebens um nahezu 8 Monate und Erhöhung der Überlebenschancen um 21 %. • Lang anhaltende Krankheitsfreiheit. • Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität. 	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>c) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.• Insgesamt gute Verträglichkeit. <p>Zusammenfassend zeigte Carfilzomib sowohl in der Studie ASPIRE als auch in der Studie ENDEAVOR konsistente Ergebnisse im Anwendungsgebiet des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und beeindruckende Vorteile einer Carfilzomib-basierten Therapie.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib ist daher unter Berücksichtigung der finalen Daten zum Gesamtüberleben, des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch Dexamethason allein als beträchtlich einzustufen.</p>	<p>festgestellt.</p> <p>d) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Spezifische Aspekte in dieser Stellungnahme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspekt 1: Eignung der Studie ENDEAVOR für die Nutzenbewertung. • Aspekt 2: Erläuterungen zur Effektmodifikation Alter sowie zum Verzerrungspotential der Studie ASPIRE. • Aspekte 3 bis 4: Skalen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie ASPIRE. • Aspekt 5: Post-hoc Analysen zur Sicherheit für die Studie ASPIRE. 	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 12f.	<p>1. <u>Eignung der Studie ENDEAVOR für die Nutzenbewertung</u></p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>„In der Studie ENDEAVOR hatten vor Studienbeginn ca. 58 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen ca. 42 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren [...] Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

<p>S. 13</p>	<p><i>Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren [...] werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><i>„In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über 8 Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib + Dexamethason möglich. [...] Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. [...] somit [können] keine Aussagen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Bortezomib-Gabe abgeleitet werden und es bleibt unklar, ob eine solche Behandlung mit Bortezomib die Studienergebnisse zugunsten von Carfilzomib verzerrt.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p><u>Eignung der Gesamtpopulation</u></p> <p>Die Studie wurde durch den G-BA bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung als valide angesehen und bewertet. Der Zusatznutzen wurde durch den G-BA quantifiziert und als gering eingestuft, u.a. da das mediane Gesamtüberleben zum damaligen Zeitpunkt noch nicht erreicht war (G-BA 2017a; G-BA 2017b). Das Vorgehen des IQWiG ist daher nicht nachvollziehbar und abzulehnen.</p> <p>Der Einschätzung des IQWiG wird nicht gefolgt, dass Patienten, die in der Studie ENDEAVOR keine vorangegangene Stammzelltransplantation erhalten haben (42 %) möglicherweise für eine Transplantation geeignet gewesen wären. In der Primärtherapie wird unterschieden zwischen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, erhalten diese auch, da deren Bedeutung für die Verlängerung des Gesamtüberlebens in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (Moreau et al. 2015a; Child et al. 2003; Attal et al. 1996) und die</p>	<p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben),</p>
--------------	---	---

<p>Stammzelltransplantation in den aktuellen Leitlinien eindeutig empfohlen wird (DGHO 2013; NCCN 2017; Moreau et al. 2017). Patienten, deren Situation sich im Therapieverlauf dahingehend ändert, dass sich diese Patienten begründet doch nicht für eine Stammzelltransplantation qualifizieren, sind automatisch den nicht für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten zuzurechnen.</p> <p>Faktisch handelt es sich bei der vom IQWiG benannten Thematik um eine rein theoretische Diskussion, die auch aus ärztlicher Sicht nichts mit der Behandlungsrealität gemein hat.</p> <p><u>Bortezomib-Gabe</u></p> <p>In der ENDEAVOR-Studie erhielten Patienten Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Bortezomib wurde dabei in 21-tägigen Behandlungszyklen intravenös oder subkutan appliziert. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden beide Regime bis zur Progression, zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Tod gegeben. Dies wurde von der EMA als „reasonable approach in the context of a clinical trial“ akzeptiert, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass Patienten Bortezomib auch subkutan (s.c.) erhalten konnten und dies für Patienten weniger neurotoxisch ist, als eine intravenöse (i.v.) Gabe (EMA 2016). Eine Gabe über acht Zyklen hinaus wurde zudem in folgenden Studien untersucht: u.a. (Arnulf et al. 2012; Berenson et al. 2005; Fourrier-Reglat et al. 2014; Moreau et al. 2015b; Moreau 2010). Daten für die Wirksamkeit und Sicherheit von Bortezomib über acht Behandlungszyklen hinaus liegen daher – im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG – durchaus vor.</p> <p>Die mediane Anzahl von acht Behandlungszyklen im Kontrollarm entspricht den Empfehlungen der europäischen Fachinformation zur Therapiedauer bei Bortezomib (Janssen 2017). Des Weiteren besteht in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA)</p>	<p>Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig</p>
---	--

	<p>keine Einschränkung der Zyklenzahl (FDA 2008). Da es sich aber bei ENDEAVOR um eine multinationale Studie handelt, fand auch aus diesem Grund keine Einschränkung der Behandlungsdauer statt.</p> <p>Schließlich zeigt eine adjustierte Analyse des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (PFS), welche im Zuge der NICE-Bewertung durchgeführt wurde, dass sich eine Bortezomib-Gabe bis zum Progress zum Nachteil von Kd auswirkt (NICE 2017).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Bewertung der Studie ENDEAVOR im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist – wie in der vorangegangenen G-BA Bewertung – durchzuführen, da die Studie valide ist und die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht.</p>	<p>eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.</p> <p>Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund, dass sich ein Nachteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur Kontrollbehandlung hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt, ist das Fehlen von verwertbaren Daten zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen von besonderer Relevanz.</p> <p>Des Weiteren besteht ein mögliches Verzerrungspotential resultierend aus der nicht zulassungskonformen Bortezomib-Gabe im Kontrollarm. Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination Dexamethason möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p>
	<p>2. <u>Erläuterungen zur Effektmodifikation Alter sowie zum Verzerrungspotential der Studie ASPIRE</u></p> <p>Effektmodifikation Alter ASPIRE (KRd vs. Rd)</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

S. 31f.

„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt [sich] für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen [...]. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren wird kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Für ältere Patientinnen und Patienten ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen [...].“

Stellungnahme Amgen:

Der Bewertung des IQWiG, dass eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vorliegt, wird nicht gefolgt.

Zum einen werden lediglich die Altersgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre betrachtet, nicht aber die Altersgruppen <75 Jahre und ≥75 Jahre, welche im SAP präspezifiziert waren. In der Gesamtbetrachtung des Merkmals Alter zeigt sich, dass lediglich für die **Altersgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre** ein knapp signifikanter Interaktionstest (p-Wert 0,0480) vorliegt, nicht jedoch für die **Altersgruppen <75 Jahre und ≥75 Jahre** (p-Wert 0,9884). Eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter ist daher unwahrscheinlich, da auch die Effekte über alle o.g. Merkmale hinweg, dargestellt durch die Hazard Ratios, zugunsten von KRd gleichgerichtet sind. Dies wird im Forest Plot verdeutlicht (Abbildung 1).

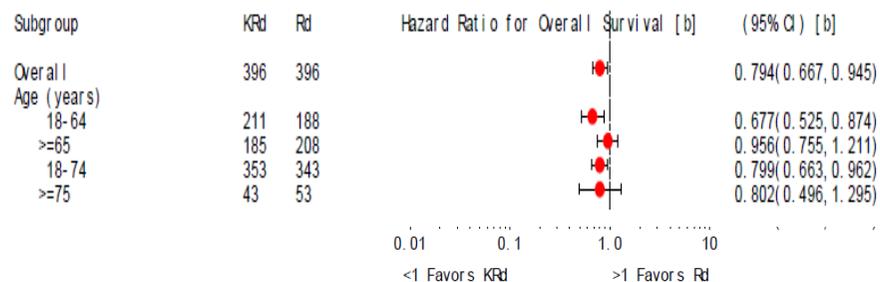


Abbildung 1: Forest Plot – Subgruppenanalyse „Alter“ für den Endpunkt Gesamtüberleben

[b]: Hazard Ratios und korrespondierende 95 %-KI wurden mittels Cox Proportional Hazard-Modell geschätzt.

CI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason

Quelle: (Amgen 2017a)

Darüber hinaus liegt kein aussagekräftiger Beleg für eine qualitative Interaktion (unterschiedliche Effektrichtungen) für die beiden Altersgruppen (18 bis 64 Jahre / ≥65 Jahre) vor, was ein klarer Beleg für eine Modifikation wäre. Der p-Wert der Testung legt nahe, dass eine quantitative Interaktion möglich sein könnte (gleiche Effektrichtung aber unterschiedliche Effektstärke). Allerdings muss eine Interpretation des Effekts unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Rationale für die Subgruppe und unter Berücksichtigung der Variabilität innerhalb der Gruppe erfolgen. Aufgrund des explorativen Charakters der Subgruppenanalyse, fehlender Adjustierung für Multiplizität und der hohen Anzahl der durchgeführten Tests ist die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Ergebnisses hoch und muss berücksichtigt werden.

Wird die Altersgruppe ≥65 Jahre getrennt für 65- bis 74-Jährige bzw. für Patienten ≥75 Jahre betrachtet, zeigt sich in der durchgeführten post-hoc Analyse ebenfalls eine gleiche Effektrichtung zugunsten von KRd. Da auch hier die p-Werte nicht signifikant sind (Tabelle 1), ist eine Effektmodifikation für die Altersgruppe <65 / ≥65 Jahre unwahrscheinlich.

Tabelle 1: Post-hoc Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – Merkmal Alter, Studie ASPIRE

	KRd		Rd		KRd vs. Rd	
	N ^a	Median (Mon.) [95%-KI]	N ^a	Median (Mon.) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert ^b
Altersgruppe (18-64, 65-74 / ≥75 Jahre), zusätzliche Analyse (post-hoc)						
18-64 J.	211	55,6 [47,8; 69,0]	188	38,2 [31,8; 47,8]	0,677 [0,525; 0,875]	0,003

65-74 J.	142	37,1 [31,5; 48,3]	155	42,8 [30,9; 50,4]	1,010 [0,769; 1,326]	0,944
≥75 J.	43	35,9 [30,3; 57,2]	53	39,2 [22,0; 45,7]	0,801 [0,496; 1,295]	0,366

95 %-KI für mediane Kaplan-Meier Schätzer basieren auf Log-log Transformation.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Zweiseitiger p-Wert.
J: Jahre; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Mon: Monate; Rd: Lenalidomid und Dexamethason
Quelle: eigene Berechnungen

Im Übrigen sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse aus ASPIRE berücksichtigt werden, dass bei Gabe von Carfilzomib in der ENDEAVOR-Studie mit einer höheren Dosierung im selben Anwendungsgebiet **keine signifikante Interaktion** beim Merkmal Alter vorliegt (Modul 4B Nutzendossier). Daher kann davon ausgegangen werden, dass es sich nicht um eine tatsächliche Effekt-modifikation für das Merkmal Alter handelt, sondern vielmehr um ein falsch-positives Ergebnis aufgrund der multiplen Testung der Subgruppen.

Zusammenfassend muss herausgestellt werden, dass beim Endpunkt Gesamtüberleben der **Gesamteffekt** zu betrachten und zu bewerten ist. Der mediane Überlebensvorteil von KRd im Vergleich zu Rd liegt absolut bei 7,9 Monaten mit einem statistisch signifikanten Hazard Ratio von 0,794 (95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,667; 0,945]; p-Wert 0,0046).

Vorgeschlagene Änderung:

Eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Alter“ ist nicht gegeben. Aufgrund dessen ist für den Endpunkt **Gesamtüberleben** der Zusatznutzen – unabhängig von der Altersgruppe – als **beträchtlich** zu bewerten.

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

Mortalität

In der ASPIRE-Studie ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,794, 95%-KI [0,667; 0,945], p-Wert = 0,009). Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 48,3 Monate und ist damit um 7,9 Monate länger als in der Kontrollgruppe (40,4 Monate).

Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine

		<p>Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktion: $p=0,048$). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subgruppe der < 65-jährigen Patienten (Hazard Ratio = 0,68 [0,52; 0,87], p-Wert = 0,003), wohingegen in der Subgruppe der ≥ 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Hazard Ratio = 0,96 [0,76; 1,22], p-Wert = 0,707).</p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie herangezogen. Dabei wird der für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.</p>
<p>S. 45f., S. 25</p>	<p>Verzerrungspotential ASPIRE (KRd vs. Rd)</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie ASPIRE als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU wird das Potenzial zur Verzerrung in der Studie ASPIRE als hoch eingestuft, da im Dossier zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i></p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

statistische Auswertungen nur zu einzelnen ausgewählten Subskalen dargestellt werden.“

„Da eine ergebnisabhängige Berichterstattung aufgrund der selektiven Auswahl möglich ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit hoch bewertet. Hieraus folgend wird für diese Studie auch das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte (Gesamtüberleben, Abbruch wegen UE) als hoch eingestuft.“

„Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird basierend auf dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe Abschnitt 2.3.2) als hoch eingestuft.“

Stellungnahme Amgen:

Der Beurteilung zum Verzerrungspotential des IQWiG wird nicht gefolgt. Dies begründet sich für die einzelnen Endpunkte wie folgt:

Gesamtüberleben

Generell kann der Endpunkt Gesamtüberleben nicht hoch verzerrt sein. Dies liegt in der Natur des Endpunkts begründet. Zudem kann eine mögliche Verzerrung eines Endpunkts (hier die Lebensqualität), nicht auf andere Endpunkte einer Studie übertragen werden. Das Vorgehen des IQWiG ist daher nicht objektiv und sachgerecht.

Zudem wurde das Verzerrungspotential des Endpunkts bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung vom G-BA (G-BA 2016b) als **niedrig** eingestuft.

Lebensqualität / Symptomatik

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde sowohl im SAP zur Erhebung der Lebensqualität dargelegt als auch im medizinischen Expertenreport begründet (Amgen 2014). Dies wird im Nachfolgenden (Aspekte 3 bis 4) detailliert beschrieben.

Des Weiteren wurde die Analyse der Lebensqualität bereits in der

<p>mündlichen Anhörung zu ASPIRE am 25.04.2016 ausführlich im Beisein von Vertretern des IQWiG diskutiert und das Vorgehen akzeptiert (G-BA 2016d; G-BA 2016c).</p> <p><u>Sicherheit – Abbruch wegen UE</u></p> <p>Wie bereits für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgeführt, können Verzerrungsaspekte einzelner Endpunkte nicht auf andere Endpunkte übertragen werden. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Sicherheit liegt nicht vor, dies wurde auch vom G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung so bewertet (G-BA 2016b).</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Insgesamt liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzustufen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotential als niedrig zu beurteilen. Lediglich das Verzerrungspotential für den Endpunkt Lebensqualität ist als hoch einzustufen, aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit.</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.</p> <p>Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, da verwertbare Daten zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen nicht vorliegen.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter in Verbindung mit der im Median 8 bzw.</p>
--	--

		<p>9 Jahre jüngeren Studienpopulation im Vergleich zum mittleren Erkrankungsalter in Deutschland¹.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p>
<p>S. 45, S. 49, S. 55</p>	<p>3. <u>Skalen zur Symptomatik der Studie ASPIRE (KRd vs. Rd)</u></p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 liegen für die Symptomatik Auswertungen zu den Subskalen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz vor. Auswertungen zu den Subskalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö und Obstipation fehlen. Für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 liegen mit Krankheitssymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung die Subskalen zur Symptomatik vollständig vor.“</i></p> <p><i>„Der pU stellt im Dossier nur ausgewählte Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz) und Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus dar. Dieser Auswahl wird nicht gefolgt [...].“</i></p> <p><i>„Für die Endpunktkategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU lediglich ausgewählte Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 dargestellt. Eine adäquate Begründung für die selektive Darstellung trotz vollständiger Erhebung der Fragebögen liefert der pU nicht. [...] Eine ereignisgesteuerte Berichterstattung ist möglich.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>Neben der Skala „Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität“</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland) Multiples Myelom.

des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurden Endpunkte für funktionale Skalen (physische Funktion und Rollenfunktion) und drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ausgewertet. Dies wurde in dem für die ASPIRE-Studie abschließend relevanten, statistischen Analyseplan (SAP) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität präspezifiziert. Dies stellt eine Abweichung gegenüber dem Studienprotokoll dar, in dem alle Erhebungen zu den EORTC-Fragebögen als Endpunkte festgelegt wurden. Die präspezifizierte Festlegung wird somit sowohl im SAP zur Erhebung der Lebensqualität dargelegt als auch im medizinischen Expertenreport begründet (Amgen 2014) bevor Ergebnisse zur Lebensqualität vorlagen.

Die entsprechende Auswertung wurde durch den G-BA in der Nutzenbewertung zu ASPIRE bereits akzeptiert und bewertet (G-BA 2016a).

Ergänzend werden nachfolgend die durch das IQWiG gewünschten Skalen zur Symptomatik dargestellt. Es ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um post-hoc Analysen handelt, da wie oben beschrieben keine Präspezifizierung im SAP vorlag.

Post-hoc Analysen Symptomatik

Ergebnisse zu folgende Skalen werden im Nachfolgenden dargestellt (Tabelle 2):

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

- Dyspnoe
- Schlaflosigkeit
- Appetitverlust
- Diarrhö
- Obstipation

Tabelle 2: Post-hoc Analysen für die Zeit bis zur klinisch relevanten

Verschlechterung der Symptomatik, Studie ASPIRE

KRd			Rd			KRd vs. Rd	
N ^a	n ^b	Zeit bis zum Ereignis (Tage)	N ^a	n ^b	Zeit bis zum Ereignis (Tage)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
„Dyspnoe“ (EORTC QLQ-C30)							
396	151	492	396	131	520	1,03 [0,81; 1,30]	0,8264
„Schlaflosigkeit“ (EORTC QLQ-C30)							
396	167	477	396	150	477	0,92 [0,74; 1,15]	0,4858
„Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30)							
396	135	494	396	94	n.b.	1,35 [1,04; 1,76]	0,0246
„Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30)							
396	181	477	396	136	477	1,12 [0,90; 1,40]	0,3142
„Obstipation“ (EORTC QLQ-C30)							
396	113	526	396	139	484	0,68 [0,53; 0,88]	0,0029
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT-Population). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Studienbeginn hatten. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c)</p>							

Für die post-hoc betrachtete Symptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung), zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von KRd für die Symptomskala „Obstipation“ (HR [95 %-KI: 0,68 [0,53; 0,88], p=0,0029]). Auch für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung unter KRd reduziert. Für die Symptomskala „Dyspnoe“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die Skala „Appetitverlust“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für KRd (HR [95 %-KI: 1,35

[1,04; 1,76], $p=0,0246$). Für die Skala „Diarrhö“ war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung unter Rd nicht signifikant reduziert, eine Verschlechterung trat hingegen im Median zeitgleich ein (477 Tage).

Die zusätzlichen Skalen für den Endpunkt Symptomatik ändern somit nicht die bisherige Einschätzung zum Zusatznutzen von KRd vs. Rd.

Subgruppenanalysen Symptomatik (post-hoc)

Um eine Effektmodifikation auszuschließen, wurden zudem post-hoc Subgruppenanalysen für die o.g. nachgereichten Skalen des Endpunkts Symptomatik durchgeführt (Tabelle 3).

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die oben aufgeführten zusätzlichen Skalen dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf den durch das IQWiG in der Nutzenbewertung berücksichtigten Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, ISS-Krankheitsstadium, Anzahl Vortherapien, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie. Alle weiteren Merkmale werden der Stellungnahme angefügt (Amgen 2017d). Eine Detaildarstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt bei Vorliegen eines Belegs (p -Wert des Interaktionstests $\leq 0,05$) auf Interaktion.

Tabelle 3: Ergebnisse der Interaktionstest der Symptomatik (post-hoc Analysen), Studie ASPIRE

Endpunkt	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (zweiseitiger p-Wert)				
	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Diarrhö	Obstipation
Subgruppe					
Alter ¹	0,2294	0,4420	0,0946	0,7627	0,5333
Geschlecht ²	0,1610	0,8199	0,2673	0,1905	0,3798
Ethnische Herkunft ³	0,1716	0,3959	0,2714	0,1823	0,6287
ISS-Krankheitsstadium ⁴	0,5246	0,8861	0,3529	0,3887	0,0561
Anzahl	0,2566	0,8857	0,6853	0,0590	0,7127

Vortherapien⁵					
Bortezomib-Vortherapie⁶	0,1056	0,3397	0,5672	0,1542	0,5482
Lenalidomid-Vortherapie⁷	0,9786	0,1256	0,1006	0,8135	0,1748

¹ <65, 65 bis 74, ≥75 Jahre; ² männlich, weiblich; ³ weiß, farbig, asiatisch, andere; ⁴ I, II oder III; ⁵ 1, 2 bis 3; ⁶ ja, nein; ⁷ ja, nein

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire.

Quelle: (Amgen 2017d)

Für keine der post-hoc untersuchten Symptomskalen konnte für die sieben Subgruppenmerkmale ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Analysen zur Symptomatik der ASPIRE-Studie sind anzuerkennen und das Verzerrungspotential muss herabgesetzt werden. Der Zusatznutzen von KRd im Vergleich zu Rd für den Endpunkt **Symptomatik ist entsprechend einzustufen**.

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

Symptomatik

Für die Erfassung der Symptomatik wurde die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens sowie des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 eingesetzt.

Hinsichtlich des Endpunkts Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bezüglich des Endpunkts Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, das Ausmaß des Effekts ist aber nicht mehr als geringfügig.

Für weitere Endpunkte zur Symptomatik liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

		<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur erhobenen Symptomatik zeigt sich bei einem Teilaspekt (Obstipation) ein geringer Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p>
<p>S. 50, S. 55</p>	<p>4. <u>Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie ASPIRE (KRd vs. Rd)</u></p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinreichend erfassen zu können, sollen alle Domänen (körperlich, psychisch, sozial) in das Konstrukt einfließen. Der pU legt allerdings nur Ergebnisse zur sozialen und körperlichen Domäne vor. Die psychische Domäne wird vom pU nicht berücksichtigt. Hierdurch wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr adäquat abgebildet.“</i></p> <p><i>„Entgegen der Einschätzung des pU ist die Aussagekraft der Studie ASPIRE auf Basis der vorliegenden Daten eingeschränkt. Für die Endpunktkategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU lediglich ausgewählte Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 dargestellt. Eine adäquate Begründung für die selektive Darstellung trotz vollständiger Erhebung der Fragebögen liefert der pU nicht. [...] Eine ereignisgesteuerte Berichterstattung ist möglich.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>Die Analyse der Lebensqualität wurde vom G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung von ASPIRE bereits bewertet. Die Thematik wurde in der mündlichen Anhörung zu ASPIRE am 25.04.2016 ausführlich im Beisein von Vertretern des IQWiG diskutiert und das Vorgehen akzeptiert (G-BA 2016d; G-BA 2016c).</p> <p>Die vom IQWiG geäußerte Kritik und Nicht-Bewertung der Lebensqualität ist daher für Amgen nicht nachvollziehbar und</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>abzulehnen.</p> <p>In ASPIRE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als sekundärer Endpunkt anhand der Skala „Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Das Vorgehen wurde in dem für die ASPIRE-Studie abschließend relevanten, SAP zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität präspezifiziert. Dies ist eine Abweichung gegenüber dem Studienprotokoll, in dem alle Erhebungen zu den EORTC-Fragebögen als Endpunkte festgelegt wurden. Die präspezifizierte Festlegung wird somit sowohl im SAP zur Erhebung der Lebensqualität dargelegt als auch im medizinischen Expertenreport begründet (Amgen 2014) bevor Ergebnisse zur Lebensqualität vorlagen.</p> <p>Der Fokus der Auswertung auf die Skala „Gesamtgesundheitsstatus / -Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 begründet sich durch deren Eigenschaft als globale Skala. Da diese globale Skala nicht ausschließlich Funktions- oder nur Symptom-Skalen abdeckt, ist sie besonders gut dazu geeignet, die Lebensqualität der Patienten insgesamt abzubilden. Somit erlaubt es die Skala „Gesamtgesundheitsstatus / -Lebensqualität“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität adäquat abzubilden. Der Zusatznutzen von KRd für die Dimension Lebensqualität kann daher anhand der globalen Skala „Gesamtgesundheitsstatus / -Lebensqualität“ abgeleitet werden.</p> <p>Aufgrund der vorangegangenen Nutzenbewertungen für Carfilzomib wurden Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung) post-hoc durchgeführt. A priori definiert und im SAP für die Lebensqualität festgehalten war die Auswertung mittels eines Likelihood-Based-Mixed Model für wiederholte Messungen (MMRM) (Amgen 2014). Um die statistische Validität der Analysen zu gewährleisten, wurden daher nicht noch weitere nicht-präspezifizierte post-hoc Analysen zu deskriptiven Parametern durchgeführt.</p>	
---	--

Insgesamt zeigte sich für die präspezifizierte Analyse der globalen Skala „Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von KRd gegenüber Rd für die Zeit bis zur Verbesserung, vgl. (Stewart et al. 2016).

Obwohl der Kritik des IQWiG nicht gefolgt wird, werden im Nachfolgenden die durch das IQWiG gewünschten Skalen ergänzend dargestellt (zusätzlich wurden diese Analysen für die Studie ENDEAVOR durchgeführt und sind vorsorglich als Anlage der Stellungnahme beigefügt, (Amgen 2017b)). Es ist zu berücksichtigen, dass es sich dabei um post-hoc Analysen handelt. Die statistische Auswertung dieser Skalen wurde wie oben beschrieben nicht im SAP präspezifiziert.

Post-hoc Analysen gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zu folgende Skalen werden im nachfolgenden dargestellt (Tabelle 4):

EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 – Funktionsskalen

- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Kognitive Funktion
- Finanzielle Probleme
- Zukunftsperspektiven
- Körperwahrnehmung

Tabelle 4: Post-hoc Analysen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Studie ASPIRE

KRd			Rd			KRd vs. Rd	
N ^a	n ^b	Zeit bis zum Ereignis (Tage)	N ^a	n ^b	Zeit bis zum Ereignis (Tage)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
„Emotionale Funktion“ (EORTC QLQ-C30)							
396	124	554	396	118	n.b.	0,90	0,4061

						[0,70; 1,16]	
„Soziale Funktion“ (EORTC QLQ-C30)							
396	171	477	396	174	309	0,84 [0,68; 1,04]	0,1181
„Kognitive Funktion“ (EORTC QLQ-C30)							
396	184	338	396	162	316	0,99 [0,80; 1,23]	0,9213
„Finanzielle Probleme“ (EORTC QLQ-C30)							
396	105	n.b.	396	103	n.b.	0,86 [0,66; 1,14]	0,2982
„Zukunftsperspektiven“ (EORTC QLQ-MY20)							
396	266	141	396	216	141	1,18 [0,99; 1,42]	0,0690
„Körperwahrnehmung“ (EORTC QLQ-MY20)							
396	104	n.b.	396	100	570	0,91 [0,69; 1,20]	0,4960
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT-Population). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (QLQ-C30 und -MY20) gegenüber Studienbeginn hatten. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c)</p>							

In der bereits im Dossier dargestellten Skala „Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter KRd **statistisch signifikant verlängert** (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99], $p=0,0388$). Für die Skalen „Emotionale Funktion“, „Soziale Funktion“, „Kognitive Funktion“, „Finanzielle Probleme“ und „Körperwahrnehmung“ zeigten sich analog Vorteile zugunsten von KRd. Lediglich für die Skala „Zukunftsperspektiven“ zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Rd, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

Die Ergebnisse **bestätigen** sowohl die globale Skala „Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität“ als auch, dass unter der

Behandlung mit KRd die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Rd sogar reduziert werden konnte.

Der Zusatznutzen von KRd im Vergleich zu Rd wird durch die zusätzlichen post-hoc Analysen belegt. Daher besteht kein Unterschied zur bisherigen Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (post-hoc)

Um eine Effektmodifikation auszuschließen, wurden zudem post-hoc Subgruppenanalysen für die nachgereichten Skalen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt (Tabelle 5).

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die oben aufgeführten Skalen dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf den durch das IQWiG in der Nutzenbewertung berücksichtigten Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, ISS-Krankheitsstadium, Anzahl Vortherapien, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie. Alle weiteren Merkmale werden der Stellungnahme angefügt (Amgen 2017d).

Tabelle 5: Ergebnisse der Interaktionstest der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (post-hoc Analysen), Studie ASPIRE

Endpunkt	Funktionsskalen (zweiseitiger p-Wert)					
	EORTC QLQ-C30				EORTC QLQ-MY20	
Subgruppe	Emotionale Funktion	Soziale Funkt.	Kognitive Funkt.	Finanz. Probleme	Zukunftspersp.	Körperwahrnehm.
Alter ¹	0,7272	0,1642	0,3884	0,1603	0,5212	0,8159
Geschlecht ²	0,9538	0,5215	0,8894	0,6898	0,8195	0,9856
Ethnische Herkunft ³	0,2106	0,6616	0,7486	0,5139	0,2124	0,7333

ISS-Krankheitsstadium ⁴	0,3975	0,7684	0,1151	0,1565	0,5289	0,2376
Anzahl Vortherapien ⁵	0,3863	0,8253	0,3417	0,1781	0,1580	0,2219
Bortezomib-Vortherapie ⁶	0,4387	0,9552	0,6821	0,5189	0,4727	0,4074
Lenalidomid-Vortherapie ⁷	0,5509	0,9490	0,7995	0,5508	0,6025	0,1650
¹ <65, 65 bis 74, ≥75 Jahre; ² männlich, weiblich; ³ weiß, farbig, asiatisch, andere; ⁴ I, II oder III; ⁵ 1, 2 bis 3; ⁶ ja, nein; ⁷ ja, nein Finanz.: Finanzielle; Funkt.: Funktion; Körperwahrnehm.: Körperwahrnehmung; Zukunftspersp.: Zukunftsperspektive. Quelle: (Amgen 2017d)						

Für die post-hoc Analysen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte für keines der sieben Subgruppenmerkmale ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der ASPIRE-Studie sind anzuerkennen und das Verzerrungspotential muss herabgesetzt werden. Der Zusatznutzen von KRd im Vergleich zu Rd für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität ist entsprechend einzustufen.**

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

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Bezüglich des Endpunkts globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Carfilzomib-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Für weitere Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich bei einem Teilaspekt der Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus) ein geringer Vorteil

		von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.
--	--	--

<p>S. 51, S. 55</p>	<p>5. <u>Post-hoc Analysen zur Sicherheit für die Studie ASPIRE (KRd vs. Rd)</u></p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die vom pU vorgelegten Analysen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten sind bei vorliegender Datenlage nicht verwertbar. Geeignete mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzte HR sowie entsprechende Kaplan-Meier-Kurven zur Einschätzung von Überlebenszeitanalysen legt der pU nicht vor.“</i></p> <p><i>„Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen hat der pU bei der vorliegenden Datenlage keine geeigneten Analysen vorgelegt. Eine ereignisgesteuerte Berichterstattung ist möglich.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>Die eingereichten expositionszeitadjustierten Analysen wurden vom G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung bereits akzeptiert und bewertet (G-BA 2017a; G-BA 2017b).</p> <p>Daher ist aus Sicht von Amgen die Einschätzung des IQWiG nicht sachgerecht. Die expositionszeitadjustierten Risikoschätzer berücksichtigen bereits die unterschiedlichen Behandlungszeiten in beiden Armen adäquat. Der geäußerten Kritik des IQWiG kann daher nicht gefolgt werden.</p> <p>Des Weiteren werden Überlebenszeitanalysen und entsprechende Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse der Sicherheit nicht explizit durch die Verfahrensordnung oder das IQWiG Methodenpapier gefordert, weshalb eine Ablehnung der vorliegenden Datenlage bei vorangegangener und akzeptierter Bewertung der Analyseverfahren durch den G-BA (G-BA 2016c) mit Nachdruck zu hinterfragen ist.</p> <p>Ergänzend werden nachfolgend die zusätzlich geforderten Analysen dargestellt, um den Endpunkt Sicherheit auch aus dieser Perspektive zu bewerten (zusätzlich wurden diese Analysen für die</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
-------------------------	--	---

Studie ENDEAVOR durchgeführt und sind vorsorglich als Anlage der Stellungnahme beigefügt (Amgen 2017b)).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte wurde unter Verwendung von nicht-stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modellen durchgeführt und Hazard Ratios mit zugehörigen 95 %-KI berechnet. Da zum Teil sehr geringe Fallzahlen auftreten, wurden bei der Auswertung nur nicht-stratifizierte Modelle verwendet, um eine konsistente Auswertung zur Sicherheit zu erhalten.

Tabelle 6: Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse, Studie ASPIRE

KRd (N=392) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	Rd (N=389) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥1 UE			
0,3 [0,1; 0,3]	0,4 [0,3; 0,5]	1,157 [1,004; 1,334]	0,0319
≥1 UE CTC ≥Grad 3			
2,8 [1,9; 3,8]	3,3 [2,4; 3,8]	1,045 [0,897; 1,217]	0,5704
≥1 SUE			
12,7 [10,1; 16,0]	15,4 [12,7; 19,1]	1,062 [0,886; 1,271]	0,5150
≥1 SUE ≥Grad 3			
16,9 [13,7; 22,7]	20,9 [18,7; 27,3]	1,109 [0,915; 1,344]	0,2901
UE das zum dauerhaften Absetzen ≥1 eines Prüfpräparats der Studienmedikation führte			
n.b. [70,4; n.b.]	n.b. [60,6; n.b.]	0,740 [0,540; 1,015]	0,0605
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE			
53,1 [45,5; n.b.]	53,0 [44,0; 68,6]	0,904 [0,705; 1,160]	0,4307
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,824 [0,525; 1,293]	0,3991
UE; die zum Tode führten			

n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,962 [0,613; 1,508]	0,8648
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Liegt kein Event vor, wurde wie folgt zensiert: frühestens zwischen Widerruf der Einverständniserklärung, Lost-to-follow-up, Ende der Studienmedikation +30 Tage, Cut-off Datum und Datum des Todes. Die mediane Zeit bis zu einem UE wurde durch die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Hazard Ratios für KRd bzw. Rd eines jeden UEs (oder Tod) basiert auf einem nicht-stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell. Ein Hazard Ratio <1 zeigt ein geringeres Risiko für UE oder Tod unter KRd als unter Rd. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem nicht-stratifizierten Log-Rank Test.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; HR: Hazard Ratio; KRd: Carfilzomib; Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017e)</p>			
<p>Wie bereits im Dossier anhand der expositionszeitadjustierten Risikoschätzer dargestellt, zeigten sich auch bei der Berechnung mittels Cox Proportional Hazard-Modell keine signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten zur Sicherheit (Tabelle 6). Die KM-Kurven sind nachfolgend dargestellt und weisen keine signifikanten Unterschiede auf (Abbildung 2 bis Abbildung 9).</p>			
<p>Entgegen der eigenständig durch das IQWiG durchgeführten Berechnungen mittels CSZ-Methode (S. 33f. der Nutzenbewertung), ist das Risiko eines Abbruchs ≥ 1 der Studienmedikation aufgrund UE unter KRd reduziert (HR [95 %-KI]: 0,904 [0,705; 1,160], $p=0,4307$) während das IQWiG – entgegen der vom IQWiG präferierten Methode – ein relatives Risiko von 1,11 (95%-KI [0,90; 1,37], $p=0,370$) (S. 33f.) berechnet. Das Vorgehen des IQWiG, hier eine andere Methode als die gewünschte Methode mittels Cox-Modell anzuwenden, zeigt kein stringentes Vorgehen bei der Bewertung auf.</p>			

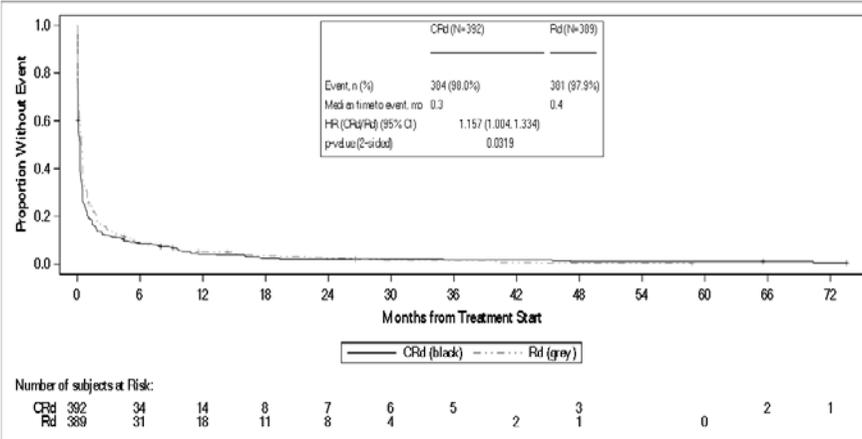


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, ≥ 1 UE, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell

CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2017e)

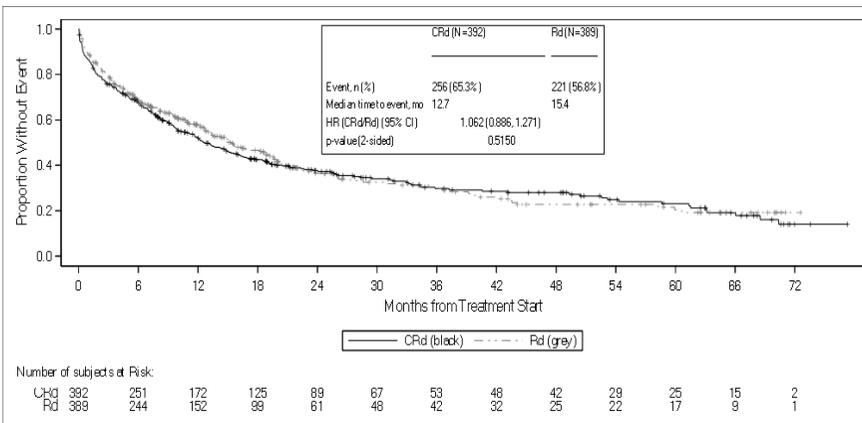


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, ≥ 1 SUE, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell

CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2017e)

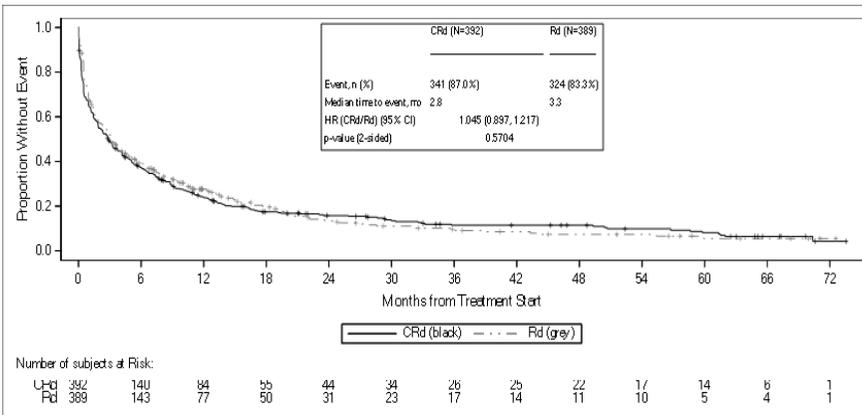


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, ≥ 1 UE CTC \geq Grad 3, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell

CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; CTC: Common Terminology Criteria; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2017e)

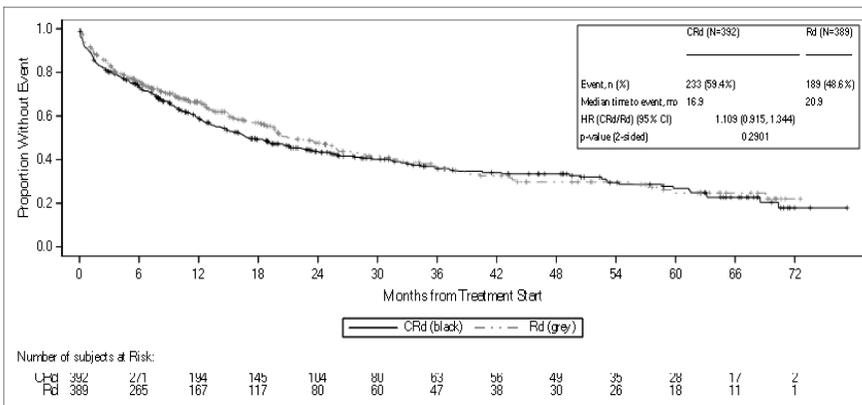


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, ≥ 1 SUE \geq Grad 3, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell

CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2017e)

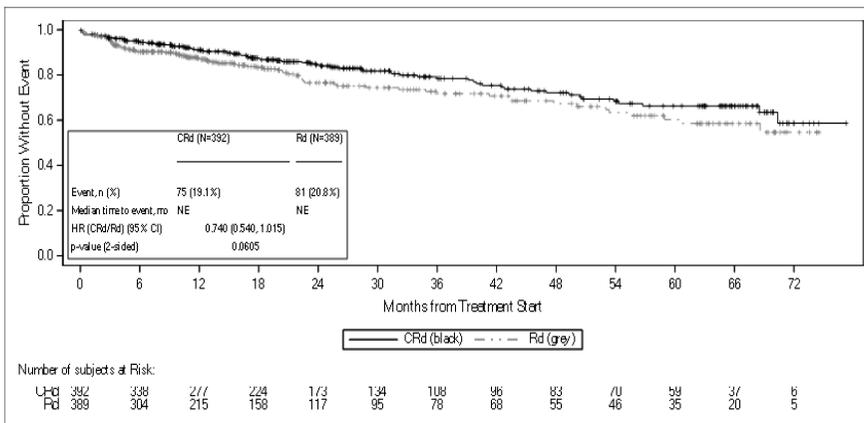


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, UE das zum dauerhaften Absetzen ≥ 1 eines Prüfpräparats der Studienmedikation führte, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell
 CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis.
 Quelle: (Amgen 2017e)

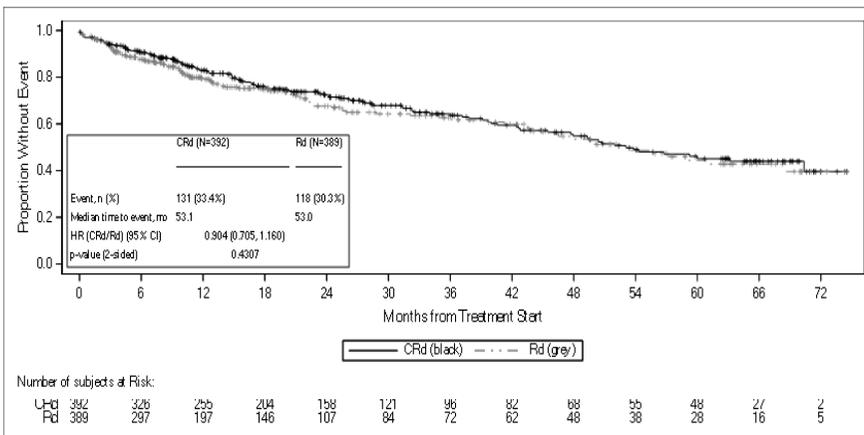


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell
 CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2017e)

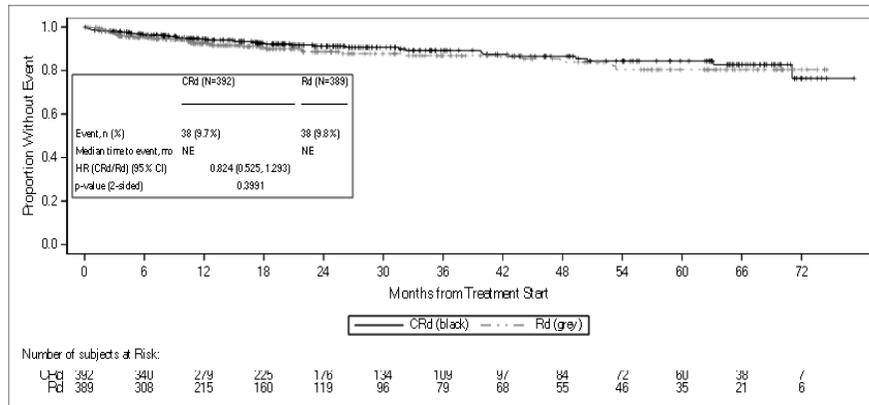


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell

CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: (Amgen 2017e)

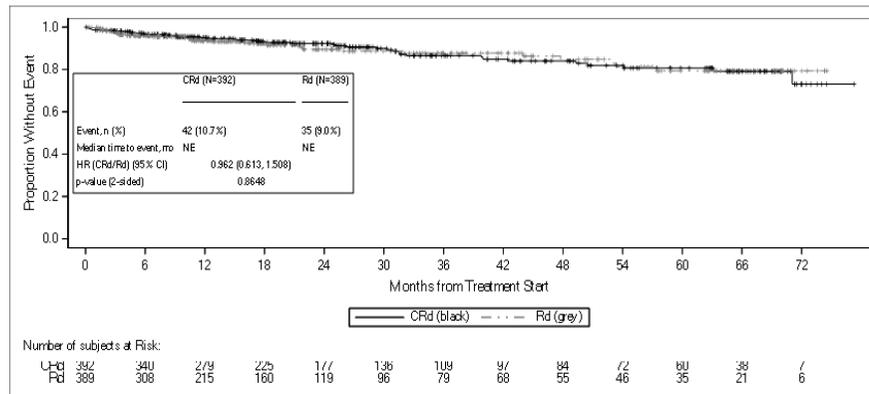


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Endpunkt Sicherheit, UE; die zum Tode führten, basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell

CI: Konfidenzintervall; CRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2017e)

Um eine zum Nutzendossier konsistente Darstellung zu gewährleisten und auch weil Amgen die Analyse der UE bzw. SUE von CTC-Grad ≥ 3 , die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der Studienarme auftraten (Preferred Terms) als relevant erachtet, werden die Ergebnisse nachfolgend basierend auf dem Cox-Modell dargestellt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Detailübersicht über UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der Studienarme auftraten (Preferred Terms), Studie ASPIRE

KRd (N=392) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	Rd (N=389) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
UE CTC-Grad ≥ 3 bei $\geq 5\%$ der Patienten			
Neutropenie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [61,9; n.b.]	1,073 [0,827; 1,391]	0,5952
Anämie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,016 [0,730; 1,415]	0,9229
Thrombozytopenie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,251 [0,868; 1,803]	0,2287
Pneumonie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,169 [0,801; 1,707]	0,4183
Hypokaliämie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,475 [0,884; 2,461]	0,1346
Hypophosphatämie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,622 [0,936; 2,812]	0,0818
Fatigue			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,085 [0,646; 1,823]	0,7572
Hyperglykämie			

n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,094 [0,583; 2,056]	0,7782
Hypertonie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,965 [0,899; 4,297]	0,0846
Katarakt			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,831 [0,435; 1,586]	0,5734
SUE CTC-Grad ≥ 3 bei ≥ 5 % der Patienten			
Schwerwiegende Pneumonie			
n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,115 [0,755; 1,648]	0,5835
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Liegt kein Event vor, wurde wie folgt zensiert: frühestens zwischen Widerruf der Einverständniserklärung, Lost-to-follow-up, Ende der Studienmedikation +30 Tage, Cut-off Datum und Datum des Todes. Die mediane Zeit bis zu einem UE wurde durch die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Hazard Ratios für KRd bzw. Rd eines jeden UEs (oder Tod) basiert auf einem nicht-stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell. Ein Hazard Ratio < 1 zeigt ein geringeres Risiko für UE oder Tod unter KRd als unter Rd. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem nicht-stratifizierten Log-Rank Test.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; HR: Hazard Ratio; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017e)</p>			

Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen KRd und Rd für UE bzw. SUE von CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarme auftraten (nach Preferred Terms). Dies bestätigt die im Dossier dargestellte expositionszeitadjustierte Analyse der Risikoschätzer. Auf eine Analyse sowie Darstellung der KM-Kurven wurde daher verzichtet.

Die dargestellten Ergebnisse zur Sicherheit bestätigten die expositionszeitadjustierten Risikoschätzer (vgl. Modul 4A). Auf eine Analyse sowie Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mittels Hazard Ratios bzw. KM-Kurven wurde daher verzichtet, zumal die Häufigkeit der Ereignisse unter 50 % liegt (vgl. IQWiG Nutzenbewertung S. 47). Die im Dossier

<p>dargestellten Analysen sind und bleiben daher adäquat.</p> <p>Zusammenfassend bestätigen sich die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zur Sicherheit. Insgesamt zeigte KRd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Rd kein höheres Schadenspotential, obwohl KRd eine Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Rd darstellt und mit einer deutlich längeren Expositionszeit verbunden war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit basierend auf den expositionszeitadjustierten Risikoschätzern sind bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen und anzuerkennen. Es ist kein zusätzlicher Schaden gegeben.</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Demnach ist für diese Endpunkte weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason belegt.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Eine Auswahl spezifischer UE ist nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen sind Überlebenszeitanalysen für die Auswahl und Interpretation spezifischer UE notwendig. Diese legt der pharmazeutische Unternehmer nur für häufige SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 (SOC und PT) und häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (nur PT) vor. Überlebenszeitanalysen für häufige SUE jeglichen Schweregrades, häufige schwere UE auf Ebene der SOC und häufige UE allgemein fehlen. Somit können keine Aussagen zu möglichen Vor- oder Nachteilen bei den spezifischen UE gemacht werden.</p>
---	--

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2014. Health-related quality of life statistical analysis plan. Protocol PX-171-009 (data on file, confidential).
2. Amgen 2017a. Abbreviated Clinical Study Report: 20130395 (data on file, confidential).
3. Amgen 2017b. ENDEAVOR. Anhang Stellungnahme Carfilzomib (data on file, confidential).
4. Amgen 2017c. Zusätzliche Analysen Symptomatik und Lebensqualität (data on file, confidential).
5. Amgen 2017d. Zusätzliche Analysen Symptomatik und Lebensqualität. Interaktionstests (data on file, confidential).
6. Amgen 2017e. Zusätzliche Analysen zur Sicherheit (data on file, confidential).
7. Arnulf, B., Pylypenko, H., Grosicki, S., Karamanesht, I., Leleu, X., van de Velde, H., Feng, H., Cakana, A., Deraedt, W. & Moreau, P. 2012. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*, 97, 1925-8.
8. Attal, M., Harousseau, J.-L., Stoppa, A.-M., Sotto, J.-J., Fuzibet, J.-G., Rossi, J.-F., Casassus, P., Maisonneuve, H., Facon, T., Ifrah, N., Payen, C. & Bataille, R. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 335, 91-97.
9. Berenson, J. R., Jagannath, S., Barlogie, B., Siegel, D. T., Alexanian, R., Richardson, P. G., Irwin, D., Alsina, M., Rajkumar, S. V., Srkalovic, G., Singhal, S., Limentani, S., Niesvizky, R., Esseltine, D. L., Trehu, E., Schenkein, D. P. & Anderson, K. 2005. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*, 104, 2141-8.
10. Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G. B., S. E., Hawkins, K., Brown, J., Drayson, M. T. & Selby, P. 2003. High-dose Chemotherapy with Hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1875-1883.
11. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Stand September 2013.
12. EMA, European Medicines Agency 2016. Group of variations including an extension of indication assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003790/II/0001/G.
13. FDA 2008. Prescribing Information VELCADE® (bortezomib) for Injection.
14. Fourrier-Reglat, A., Noize, P., Facon, T., Ferman, J. P., Fitoussi, O., Marit, G., Thomare, P., Robinson, P., Bignon, E., Jove, J., Lassalle, R., Rouyer, M., Grelaud, A., Moore, N. & Group, V. S. 2014. Real-life patterns of use and effectiveness of bortezomib: the VESUVE cohort study. *Leuk Lymphoma*, 55, 848-54.
15. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016a. 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.
16. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016b. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Carfilzomib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1248/2016-03-14_Nutzenbewertung-G-BA_Carfilzomib.pdf.

17. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016c. Tragende Gründe zum 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.
18. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016d. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Carfilzomib.
19. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017a. 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).
20. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017b. Tragende Gründe zum 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)
21. Janssen 2017. Fachinformation zu VELCADE® 3,5 mg. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand vom Februar 2017.
22. Moreau, P. 2010. A Phase 3 Prospective Randomized International Study (MMY-3021) Comparing Subcutaneous and Intravenous Administration of Bortezomib In Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Blood*.
23. Moreau, P., Attal, M. & Facon, T. 2015a. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*, 125, 3076-84.
24. Moreau, P., Pylypenko, H., Grosicki, S., Karamanesht, I., Leleu, X., Rehtman, G., Masliak, Z., Robak, P., Esseltine, D. L., Feng, H., Deraedt, W., van de Velde, H. & Arnulf, B. 2015b. Letters to the Editor. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: subanalysis of patients with renal impairment in the phase III MMY-3021 study. *Haematologica*.
25. Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avet-Loiseau, H., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Einsele, H., Zweegman, S., Facon, T., Cavo, M., Terpos, E., Goldschmidt, H., Attal, M., Buske, C. & Committee, E. G. 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28, iv52-iv61.
26. NCCN, National Comprehensive Cancer Network 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 3.2017.
27. NICE, National Institute for health and Care Excellence 2017. Single Technology Appraisal. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [ID934]. Stand Juli 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457/documents/committee-papers>.
28. Stewart, A. K., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., Rosinol, L., Siegel, D. S., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Buchanan, J., Cocks, K., Yang, X., Xing, B., Zojwalla, N., Tonda, M., Moreau, P. & Palumbo, A. 2016. Health-Related Quality of Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*.

5.2 Stellungnahme der German-speaking Myeloma Multicenter Group

Datum	5. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib/Kyprolis®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Katja Weisel <i>Universitätsklinik Tübingen Medizinische Klinik II Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen katja.weisel@med.uni-tuebingen.de</i></p> <p>Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt <i>Universitätsklinik Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg Medizinische Klinik V Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg Hartmut.Goldschmidt@med.uni-heidelberg.de</i></p> <p><i>als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Carfilzomib ist ein irreversibler Proteasomeninhibitor, der in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms entweder in Kombination mit Dexamethason oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason nach 1 Vortherapie zugelassen ist. Die Zulassung erfolgte auf der Basis von 2 Phase III Studien:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason - ASPIRE Studie (1)2. Carfilzomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason – ENDEAVOR Studie (2) <p>Diese Studien reihen sich in eine ganze Anzahl weiterer Phase III Studien in gleicher Indikation ein, die ebenfalls zu entsprechenden Zulassungen geführt haben und in der Regel bereits auch das Nutzenbewertungsverfahren bereits durchlaufen haben:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – ELOQUENT-2 Studie (3)2. Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – TOURMALINE MM01 Studie (4)3. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason – CASTOR Studie (5)4. Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – POLLUX Studie (6) <p>Die nun folgende Stellungnahme bezieht sich auf das Nutzenbewertungsverfahren, das am 15.8.2017 aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze eröffnet wurde. Wie nehmen im folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Bemerkungen:</u></p> <p>Carfilzomib ist in der klinischen Praxis ein wesentlicher Bestandteil der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms. Hierfür sind folgende Gründe maßgeblich:</p> <ul style="list-style-type: none">- Carfilzomib ist der effektivste, derzeit zur Verfügung stehende Proteasomeninhibitor (auf die Daten der hierfür zugrundeliegenden ENDEAVOR Studie wird im Folgenden noch eingegangen).- Carfilzomib ist eine in der Regel gut verträgliche Substanz, die nicht oder nur in sehr geringem Prozentsatz zu einer peripheren Polyneuropathie führt und somit eine ganz wesentliche und häufig lebensqualitätseinschränkende Nebenwirkung der reversiblen Proteasomeninhibitoren (Bortezomib und Ixazomib) nicht oder nur in geringem Maße aufweist. Dies ist ein wesentlicher Faktor für alle Patienten mit Multiplem Myelom, aber besonders entscheidend für solche Patienten, die bereits aufgrund der Grunderkrankung oder der Erstlinientherapie eine Neuropathie aufweisen und/oder für solche, bei denen eine Neuropathie zum Verlust der Selbständigkeit oder der Berufsfähigkeit führen würde.- Carfilzomib + Dexamethason ist eines der wenigen Regime, die für Lenalidomid-refraktäre Patienten zur Verfügung stehen. Dies ist von höchster klinischer Relevanz, da Lenalidomid aufgrund der hohen Effektivität (nachgewiesener Gesamtüberlebensvorteil) zunehmend Einzug in die Erstlinientherapie hält (Primärtherapie mit Lenalidomid + Dexamethason bei Patienten, die sich nicht für eine Transplantation eignen und Erhaltungstherapie mit Lenalidomid	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach Hochdosistherapie mit Melphalan und nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beide Phase III Studien, die zur Zulassung von Carfilzomib geführt haben, haben nicht nur einen signifikanten Vorteil im gewählten primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS), sondern auch im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gezeigt. <p>Der IQWiG schließt in der vorliegenden Nutzenbewertung die ENDEAVOR Studie aus. Die angeführten Gründe sind medizinisch und wissenschaftlich in keiner Weise nachvollziehbar. Es wird der Ausschluss der ENDEAVOR Studie von der Nutzenbewertung damit begründet, dass Bortezomib im Rezidiv für Patienten nach einer Stammzelltransplantation und im Rezidiv für Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, zugelassen ist. Dies umfasst somit die Gesamtpopulation der Myelompatienten. Es wird angeführt, dass in der ENDEAVOR Studie nicht nachgewiesen wurde, dass die Patienten, die in der Vorbehandlung keine Stammzelltransplantation bekommen haben, sich auch explizit hierfür nicht eignen. Dieses Argument führt die Bewertung einer Patientenpopulation ad absurdum. Das Anführen dieses Argumentes impliziert, dass in die ENDEAVOR Studie systematisch Patienten eingeschlossen wurden, die sich für eine Stammzelltransplantation in der Vortherapie geeignet hätten, denen aber eine solche vorenthalten wurde. In der Regel wird international eine Stammzelltransplantation bis zum Alter von 65 Jahren, in manchen Ländern bis 70 Jahre oder bei entsprechendem biologischen Alter durchgeführt. Das mediane Alter der Patienten in der ENDEAVOR Studie betrug 65 Jahre. 58% der Patienten hatten in der Vortherapie eine Stammzelltransplantation. Dies entspricht demnach völlig den Erwartungen an die Population. Die Studie wurde weltweit in mehr als</p>	<p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>240 Zentren durchgeführt. Weltweit gilt der Standard, dass in der Primärtherapie entschieden wird, ob sich ein Patient für eine Stammzelltransplantation eignet oder nicht, und dementsprechend behandelt wird. Ein systematischer Einschluss von Patienten, die sich für eine Stammzelltransplantation geeignet hätten, diese aber nicht bekommen haben, würde implizieren, dass in einer ganzen Vielzahl von Myelomzentren, die Patienten in die ENDEAVOR Studie eingeschlossen haben, die Leitlinien nicht zur Anwendung kämen. Gleichzeitig hätte sich das aber bei einem medianen Alter von 65 Jahren und mehr als der Hälfte stammzelltransplantierte Patienten in der Studie nicht in einer Verschiebung der prozentualen Anteile widerspiegelt. Darüber hinaus ist anzuführen, dass die Patienten in der ENDEAVOR Studie randomisiert den Studienarmen zugeordnet worden. Sollten tatsächlich, was nach den vorliegenden Zahlen nur rein hypothetisch der Fall sein könnte, Patienten, die sich theoretisch für eine Stammzelltransplantation geeignet hätten und diese aber nicht in der Vortherapie erhalten haben, in die ENDEAVOR Studie eingeschlossen worden sein, hätten diese sich aufgrund der Randomisation auf die Studienarme gleich verteilt und nicht zur einseitigen Beeinflussung des Ergebnisses im Carfilzomib-Arm geführt. Und der Vollständigkeit halber sollte noch erwähnt sein, dass die Melphalanbehandlung mit anschließender Stammzelltransplantation in der Vortherapie keinen Einfluss auf das Ergebnis einer Rezidivtherapie hat.</p>	<p>Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p>Der zweite Grund, warum die ENDEAVOR Studie von der</p>	<p>Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung des IQWiG ausgeschlossen wurde, ist die fehlende Begrenzung der Bortezomib-Therapie auf 8 Zyklen. Bortezomib ist in der Rezidivtherapie in der Zulassung auf 8 Zyklen beschränkt, eine vergleichende Studie zur unbegrenzten und an der Toxizität sowie am Ansprechen orientierten Therapiedauer liegen nicht vor. Zunächst gilt es zu betonen, dass mit der ENDEAVOR Studie die einzige Studie in der zu prüfenden Indikation vorliegt, die einen Kopf-an-Kopf Vergleich gewählt hat, ein Vergleich, den wir - gerade in der Ära so vieler neuer Therapeutika in der Onkologie – oft vermissen. Da Carfilzomib aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils sich als Dauertherapie eignet, hat man sich beim Studiendesign dazu entschieden, den Standardarm anzupassen und auch eine Dauertherapie mit Bortezomib zu erlauben, die nach den gleichen Kriterien (Progression oder Unverträglichkeit) terminiert wird. Dies bedeutet aus wissenschaftlicher Sicht eine Aufwertung des Standardarms. Dass diese Aufwertung auch de facto stattgefunden hat, zeigt sich darin, dass der Bortezomib-Arm in der ENDEAVOR Studie hinsichtlich des primären Endpunktes PFS die besten Ergebnisse im Vergleich zu allen anderen Studien mit einem Bortezomib-Standardarm (die in der Regel Bortezomib nach 8 Zyklen terminierten) zeigte (vergleiche Ergebnisse der CASTOR Studie und der PANORAMA Studie (7)). Trotz Aufwertung des Standardarmes erreichte die ENDEAVOR Studie im primären Endpunkt PFS und im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil der Carfilzomib + Dexamethason Therapie im Vergleich zum Standardarm mit Bortezomib + Dexamethason (8). Aus unserer Sicht muss die ENDEAVOR Studie in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>	<p>Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.</p> <p>Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund, dass sich ein Nachteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur Kontrollbehandlung hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt, ist das Fehlen von verwertbaren Daten zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen von besonderer Relevanz.</p> <p>Des Weiteren besteht ein mögliches Verzerrungspotential resultierend aus der nicht zulassungskonformen Bortezomib-Gabe im Kontrollarm. Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine weitere allgemeine Anmerkung unsererseits betrifft die Auswertung der ASPIRE Studie. Hier möchten wir auf die spezifische Auswertung hinsichtlich der Altersgruppen der Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre eingehen, auf die unten auch nochmals eingegangen wird. Generell ist das Schaffen artifizierlicher Altersgrenzen für die Bewertung eines Zusatznutzens einer Substanz aus wissenschaftlicher Sicht sehr problematisch: Durch die Neuzulassungen in der Indikation Multiples Myelom kam es in den letzten Jahren zu wesentlich verbesserten Therapiemöglichkeiten in der gesamten Patientenpopulation, die sich unmittelbar in einem verbesserten Überleben der Patienten mit der Myelom-erkrankung umsetzten. Dieses verbesserte Gesamtüberleben korreliert mit dem konsequenten Einsatz der neuen Therapeutika (9). Die unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten erlauben uns heute, für die Patienten die bestmögliche Therapie zu wählen, die sich am Alter, aber auch an wesentlichen anderen Faktoren, wie die Aggressivität und Biologie der Erkrankung, der vorhandenen Komorbiditäten, aber auch der individuellen Lebensumstände des Patienten orientieren, um nur exemplarisch einige Punkte zu nennen, orientiert. Gerade Patienten im Alter zwischen 65 und 70 Jahren</p>	<p>erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination Dexamethason möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der ASPIRE-Studie ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,794, 95%-KI [0,667; 0,945], p-Wert = 0,009). Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 48,3 Monate und ist damit um 7,9 Monate länger als in der Kontrollgruppe (40,4 Monate).</p> <p>Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktion: p=0,048). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subgruppe der < 65-jährigen Patienten (Hazard Ratio = 0,68 [0,52; 0,87], p-Wert = 0,003), wohingegen in der Subgruppe der ≥ 65-jährigen Patienten kein</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterscheiden sich ganz erheblich in ihrem biologischen Alter. Die Bewertung, ob ein Zusatznutzen für eine Therapie vorliegt, sollte demnach auf keinen Fall auf das numerische Alter eines Patienten reduziert werden. Es sollte unter allen Umständen strikt vermieden werden, dass Patienten alleine aufgrund ihres Alters eine effektive Therapie vorenthalten wird.</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Hazard Ratio = 0,96 [0,76; 1,22], p-Wert = 0,707).</p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie herangezogen. Dabei wird der für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, 10	<p>Die Stellungnahme zum Ausschluss der ENDEAVOR Studie von der Nutzenbewertung des IQWiG ist von allgemeiner Gültigkeit und daher im allgemeinen Teil oben ausgeführt. Ein Einschluss der ENDEAVOR Studie in die Nutzenbewertung ist aus Sicht der wissenschaftlichen Sachverständigen unabdingbar. Nur dann ist eine Nutzenbewertung der Substanz nach den Kriterien des GBA aus unserer Sicht durchführbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Studien ASPIRE und ENDEAVOR eingeschlossen“.</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ASPIRE-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen. In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.
5, 22	Die wissenschaftlichen Sachverständigen begrüßen ausdrücklich, dass die gewählte Dosierung von Dexamethason im Vergleichsarm der ASPIRE Studie in der Nutzenbewertung anerkannt wird. Dies entspricht in vollem Umfange der besten wissenschaftlichen Erkenntnis.	Die Ausführung des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
6, 11	Die publizierten Ergebnisse der ASPIRE Studie zur im Protokoll festgelegten, präspezifizierten Erhebung der Lebensqualität zeigen keine Unterlegenheit hinsichtlich der Lebensqualität im Vergleich zum Standardarm. Der Bericht präspezifizierter Endpunkte ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht mit einer ergebnisorientierten Berichterstattung gleichzusetzen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Carfilzomib-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Für weitere Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich bei einem Teilaspekt der Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus) ein geringer Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8, 1	<p>Für die Gesamtpopulation, die in der ASPIRE Studie untersucht wurde, besteht ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil des Carfilzomib-Arms im Vergleich zum Standardarm. In der Subgruppenanalyse wird dieser Vorteil besonders deutlich bei Patienten < 65 Jahre. Dies bedingt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum dieser in der nachfolgenden Begründung abgeschwächt wird.</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der ASPIRE-Studie ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,794, 95%-KI [0,667; 0,945], p-Wert = 0,009). Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 48,3 Monate und ist damit um 7,9 Monate länger als in der Kontrollgruppe (40,4 Monate).</p> <p>Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktion: p=0,048). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subgruppe der < 65-jährigen Patienten (Hazard Ratio = 0,68 [0,52; 0,87], p-Wert = 0,003), wohingegen in der Subgruppe der ≥ 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Hazard Ratio = 0,96 [0,76; 1,22], p-Wert = 0,707).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie herangezogen. Dabei wird der für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.</p>
8, 7	Für Patienten in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre liegt ein signifikanter Vorteil im primären Endpunkt der Studie, im progressionsfreien Überleben vor. Bei einem Gesamtansprechen von 87% bedeutet dies eine signifikant längere Zeit für den Patienten, ohne Fortschreiten der Myelomerkrankung. Auf die aus unserer Sicht hohe Patientenrelevanz des PFS beim Multiplen Myelom haben wir in mehreren Stellungnahmen und mündlichen Anhörungen bereits	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hingewiesen. Solch hocheffektive Therapiekombinationen wie die Kombinationen mit Carfilzomib können gerade in der älteren Patientenpopulation zur sogenannten „funktionellen Kuration“ führen, so dass die Myelomerkrankung bei dauerhafter Stabilisierung und Remission nicht mehr die prognoseführende Erkrankung darstellt. Dies ist für den einzelnen Patienten von ganz erheblicher Relevanz, insbesondere da ältere Patienten mit jedem Rückfall der Myelomerkrankung ganz besonders in ihrer Selbständigkeit und ihrer Lebensqualität durch mögliche ossäre Komplikationen oder schmerzbedingte Funktionseinschränkungen gefährdet sind. Die fehlende Signifikanz im Gesamtüberleben darf aus unserer Sicht nicht in einem vollständigen Aufheben eines möglichen Zusatznutzens resultieren.</p>	<p>In der ASPIRE-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
8, Tabelle 3	Aus wissenschaftlicher Sicht ist aufgrund des signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben in beiden Studien ASPIRE und ENDEAVOR und der nicht verminderten Lebensqualität in den Carfilzomib-beinhaltenen Therapiearmen für beide Substanzkombinationen (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason und Carfilzomib + Dexamethason) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegeben.	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ASPIRE-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die</u></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>
9ff.	Das Gutachten weist repetitiv auf die o.g. Punkte hin, so dass weitere relevante spezifische Aspekte aus wissenschaftlicher Sicht nicht gegeben sind.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):142-52.
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The lancet oncology*. 2016;17(1):27-38.
3. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015.
4. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(17):1621-34.
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
7. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013;122(14):2331-7.
8. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.
9. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-20.

5.3 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	05.12.2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib/Kyprolis®/ 2017-08-15-D-302
Stellungnahme von	Medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Punkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt gewählt? Carfilzomib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. In den Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird unter anderem Bortezomib oder Lenalidomid oder Elotuzumab erwähnt. Allerdings findet der Wirkstoff Daratumumab, der auch zugelassen ist beim multiplen Myelom, keine Erwähnung als Vergleichstherapie. Bitte erläutern Sie diesen Sachverhalt. [1]</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>c) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin <i>oder</i>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <p>d) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin <i>oder</i>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <p>Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie Daratumumab als Monotherapie ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation zum vorliegenden Anwendungsgebiet besteht.</p>
<p>2. Punkt: Welche Patienten profitieren am Meisten von Carfilzomib? Welche Biomarker existieren für eine optimale Patientenselektion? Mittlerweile sind mehr als fünf Substanzen in der second Line des multiplen Myelom zugelassen. Nach welchen Kriterien erfolgt die Auswahl für Carfilzomib?</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ASPIRE heran.</p> <p>In der Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen.</p> <p>Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplen Myelom, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen. Therapierefraktäre Patientinnen und Patienten konnten dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die Refraktärität auf die letzte Therapielinie bezog, jedoch nicht dann, wenn sie progredient unter einer vorangegangenen Bortezomib-Therapie und / oder einer Lenalidomid-Therapie gewesen sind.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ASPIRE-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ENDEAVOR heran.</p> <p>In der Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen.</p> <p>Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen.</p> <p>Es wurden insgesamt 929 Patientinnen und Patienten randomisiert, davon 464 Patientinnen und Patienten in den Carfilzomib-Arm und 465 Patientinnen und Patienten in den Bortezomib-Arm. Die Randomisierung wurde nach Proteasom-Inhibitor-Vortherapie, Anzahl vorheriger Therapielinien, ISS-Stadium und Wahl der Bortezomib-Applikation (intravenös, subkutan) stratifiziert.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis: [1] Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

5.4 Stellungnahme Professor Einsele

Datum	05.12.2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib
Stellungnahme von	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom vertreten durch den Vorsitzenden Herrn Prof. Dr Hermann Einsele, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg E-Mail: einsele_h@ukw.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übersicht 1. Zusammenfassung 2. Einleitung 3. Stand der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom 4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib (Kyprolis) 5. Ausmaß des Zusatznutzens 6. Sicherheit von Carfilzomib 7. Dosierung von Carfilzomib	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
1. Zusammenfassung Im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) wird für Carfilzomib eine Frühe Nutzenbewertung durchgeführt. Carfilzomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <ul style="list-style-type: none">• Der Proteasomeninhibitor Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Dexamethason ist eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapiekombination für Patienten mit progredientem Multiplem	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Myelom nach Behandlung mit mindestens einer Vortherapie (So war die Rate an Nebenwirkungen nur geringfügig höher im experimentellen KRd vs dem Standardarm Rd)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Überlebenszeit wird statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Ein progressionsfreies Überleben von 26,3 Monaten, wie unter Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason in der ASPIRE-Studie erreicht, wurde bei rezidierten Myelompatienten bisher mit keiner der verfügbaren Kombinationen auch nur annähernd ermöglicht. <p>Die zusätzliche Gabe von Carfilzomib zu Lenalidomid/Dexamethason führte nicht zu zusätzlichen Nebenwirkungen Die Lebensqualitätserhebung zeigte eine Verbesserung im Vergleich zum Kontrollarm.</p>	
<p>2. Einleitung Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen (bei etwa 75% der Patienten). Es stellt die zweithäufigste hämatologische Neoplasie dar mit etwa 6.500 Neuerkrankungen pro Jahr.</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich durch die Einführung der Proteasomen-Inhibitoren Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib, des Histondeacetylase-Inhibitors Panobinostat und der drei immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid und der beiden Myelom-gerichteten monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumomab grundlegend gewandelt. Trotz dieser Entwicklungen bleibt vor allem das rezidierte Multiple Myelom eine inkurable Erkrankung.</p> <p>Aufgrund zunehmender genetischer Instabilität, neuer Mutationen und Selektion von resistenten Tumorzellklonen wird das Multiple Myelom unter Therapie zunehmend therapierefraktärer und aggressiver. Außerdem schränken die kumulative Toxizität der Vortherapie, die fortschreitende Knochenmarkinsuffizienz und die Immunparalyse, wie auch die sich häufig verschlechternde Nierenfunktion, die Behandlungsmöglichkeiten der Patienten ein.</p> <p>Daher werden für Patienten in der Rezidivsituation dringend neue therapeutische Optionen benötigt.</p>	<p><u>bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <p>Demnach wird in der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie ganz</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid und Elotuzumab – abgestellt. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin angewendet. Zudem steht Bortezomib als Monotherapie zur Verfügung. Elotuzumab ist in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid zugelassen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die Evidenz für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason weist dabei eine im Vergleich schlechtere Datenlage auf, diese Option wird aber dennoch, insbesondere aufgrund von potentiellen therapie relevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Aufgrund der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie Daratumumab als Monotherapie ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation zum vorliegenden Anwendungsgebiet besteht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) sowie mit Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) stehen weitere zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die jedoch recht neu sind und deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
<p>4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib Grundlage der Bewertung sind zwei Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASPIRE ist eine internationale, randomisierte Phase 3-Studie mit 792 Patienten, die Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason prüfte. • ENDEAVOR ist eine internationale, randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie mit 929 Patienten, die Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im direkten Vergleich gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason prüfte. Erstmals wurden hier direkt zwei Proteasom-Inhibitoren (jeweils in der Zweifachkombination mit Dexamethason) in der Rezidivsituation beim Multiplen Myelom miteinander verglichen. <p>C. Die Studie ENDEAVOR wurde in der Nutzenbewertung vom IQWiG leider <u>nicht betrachtet</u>. Dieser Einschätzung können wir nicht folgen, da die Studie und deren Einschlusskriterien bezüglich Stammzelltransplantation adäquat sind und die Behandlungsrealität widerspiegeln. Ein Zusatznutzen von Carfilzomib zu Bortezomib konnte klar gezeigt werden. Aufgrund der klinischen Relevanz der Studie ENDEAVOR ist diese aus unserer Sicht in der Nutzenbewertung unbedingt zu berücksichtigen.</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ASPIRE-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason vor.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib eröffnet Patienten sowohl in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch Dexamethason allein ein bisher nicht gezeigtes signifikant verlängertes Gesamtüberleben um nahezu acht Monate, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine verbesserte Lebensqualität ohne zusätzlich relevante Nebenwirkungen. • Die Kombination mit Dexamethason allein führt zudem im Vergleich zur Vd-Therapie zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens peripherer Neuropathien. <p>Endpunkt progressionsfreies Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie bereits in vorangegangenen Stellungnahmen zu den Nutzenbewertungen beim Multiplen Myelom aufgeführt, ist das 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progressionsfreie Überleben international standardisiert definiert und stellt einen anerkannten Endpunkt in der klinischen Forschung dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das progressionsfreie Überleben ist zudem im klinischen Alltag ein relevantes Therapieziel. • Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben sind in der ASPIRE- als auch in der ENDEAVOR Studie als sehr relevant einzuschätzen, da sie gleichzeitig mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität einhergehen, ohne zu einer signifikanten Zunahme an Nebenwirkungen zu führen. 	<p><u>bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ASPIRE-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ENDEAVOR-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,533 [0,437; 0,651]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erhobenen, präspezifizierten Daten zur Lebensqualität sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. • Patienten zeigten im gesamten Studienzeitraum eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. • Diese wird durch die im Nutzendossier dargestellte Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung bestätigt. • Auch in der Studie ENDEAVOR zeigte sich der Vorteil in der Lebensqualität als auch signifikant in der Verbesserung der Symptomatik. Dies hat auch der G-BA bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung bewertet und einen Zusatznutzen bestätigt. 	<p>Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>
<p>Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die signifikante Verzögerung der Progression im Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason-Arm trägt auch zu einem längeren Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason bei, da in diesem Arm die Progression</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rascher eintritt und so eine Verstärkung der krankheitsassoziierten Symptome (Knochenschmerzen, Anämie, Infektionsneigung, etc.) schneller auftritt - mit einer entsprechenden Reduktion der Lebensqualität. Dies belegen die in der ASPIRE-Studie erhobenen Lebensqualitätsdaten, die zu allen Messzeitpunkten und für den Gesamtzeitraum eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zeigten.</p> <p>Die Daten sind als sehr valide anzusehen, basieren sie doch nicht zuletzt auf einer mit 80% sehr hohen Rücklaufquote. Dies ist im Vergleich mit unseren Erfahrungen aus den verschiedenen Studien unserer Studiengruppe ein sehr guter Wert.</p> <p>Die dargestellte Verbesserung im Gesamtüberleben und PFS wird durch die Lebensqualitätsverbesserung in seiner Patientenrelevanz untermauert.</p>	<p>Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>
<p>6. Sicherheit von Carfilzomib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim Vergleich der Nebenwirkungen zeigt sich ein ausgeglichenes Profil zwischen den Studienarmen, sowohl in der ASPIRE als auch in der ENDEAVOR Studie. • Insgesamt sind die Nebenwirkungen im klinischen Alltag gut beherrschbar. • Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses waren niedrig. • Hervorzuheben ist die erhebliche Reduktion peripherer Neuropathien (CTC Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3) in der Kombination mit Dexamethason allein. 	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p>
<p>7. Dosierung von Carfilzomib</p> <p>Die Patienten erhielten in der ASPIRE- und ENDEAVOR-Studie 40 mg Dexamethason an vier Tagen des 28-Tage Zyklus. Diese Dosierung entspricht dem anerkannten medizinischen Stand und wird im Klinikalltag und in Studien der DSMM so eingesetzt. Hochdosiertes Dexamethason entspricht bei Patienten im Rezidiv seit Jahren nicht mehr der bestmöglichen Patientenversorgung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib (Kyprolis ®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verzichtet in seiner Bewertung auf eine Interpretation der Auswertungen der ENDEAVOR und begründet dies mit der fehlenden Eignung der Studie für die Nutzenbewertung.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bezugnehmend auf die Nutzenbewertungsverfahren zu Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und der erneuten Nutzenbewertung zu Pomalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms, sollte das IQWiG auch dann eine Bewertung der Studienergebnisse vornehmen, wenn die im Dossier präsentierten Informationen in seinem Ermessen nicht geeignet sind, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten (1-4). Das IQWiG hatte in diesen Verfahren davon abgesehen, sich näher mit den vorgelegten Studiendaten auseinanderzusetzen. In den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin konstatierte das Institut, dass keine relevanten Daten vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegt wurden, die eine Bewertung des Zusatznutzens der Therapie zulassen würden, sodass kein Zusatznutzen gesehen wurde. Weder die direkt vergleichende Studie noch die vorgelegten indirekten Vergleiche wurden als geeignet bewertet, um Aussagen zum</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen zu treffen. In der erneuten Nutzenbewertung zu Pomalidomid bewertete das IQWiG die vorgelegten Daten ebenfalls als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Dies wurde mit einer inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Vergleichsarm der Zulassungsstudie MM-003 sowie der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason im selben Studienarm begründet (5-8).</p> <p>Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, beauftragte der G-BA das IQWiG bei den genannten Verfahren mit einer ergänzenden Bewertung.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>Durchführung einer Nutzenbewertung mit Bewertung der im Dossier präsentierten Studiendaten aus der Carfilzomib Zulassungsstudie ENDEAVOR.</p>	<p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor,</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>
S. 48	Das IQWiG stuft das progressionsfreie Überleben (PFS) als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt:</p> <p><i>„Der pU sieht den Endpunkt PFS als patientenrelevant an. Er begründet die Patientenrelevanz damit, dass eine Krankheitsprogression mit einer Verschlechterung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer verminderten Lebenserwartung verbunden sei. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zwar beschreibt der pU potenzielle Auswirkungen der einzelnen, größtenteils auf Laborparametern beruhenden IMWG-Kriterien auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beschreibt allerdings auch, dass die Erfüllung eines oder mehrerer IMWG-Kriterien nicht zwangsläufig mit Symptomen oder Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. So führt der pU beispielsweise an, dass ein Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin nicht zwangsläufig eine Schmerzsymptomatik hervorruft und dass auch ein asymptomatischer Anstieg möglich ist. Die Patientenrelevanz des PFS ist somit nicht unmittelbar gegeben.“</i></p> <p>Anmerkung: Takeda widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass es</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die</u></p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich beim PFS um keinen patientenrelevanten Endpunkt handelt. Die Feststellung eines Krankheitsprogresses anhand laborchemischer Untersuchungen des M-Protein-Spiegels ist ein wesentlicher Bestandteil der Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Der Befund einer schnell fortschreitenden Erkrankung den Patienten regelhaft in die nächste Therapielinie, was die Applikation weiterer antineoplastisch wirksamer und somit auch toxischer Wirksubstanzen mit sich bringen kann. Diese haben wiederum oft Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten weiter negativ beeinträchtigen und unter Umständen auch die Prognose des Patienten weiter verschlechtern, so dass Endpunkte, die über den Zeitpunkt des Progresses hinaus erhoben werden, durch andere Faktoren als die eigentliche Studienmedikation verzerrt sind. Darüber hinaus ist der Progress der Erkrankung für den Patienten mit einer unmittelbar fühlbaren Verschlechterung der Krankheitslast assoziiert. Somit wird dieser Parameter als direkt patientenrelevant mit Bezug auf die Morbidität bewertet.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen zeitabhängigen Endpunkten, wie dem Progressionsfreien Überleben (PFS) oder der Zeit bis zur Progression (TTP) und dem Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom, wurde in näherer Vergangenheit mehrfach untersucht und veröffentlicht. Eine aktuelle Meta-Analyse von 153 klinischen Studien mit insgesamt 230 Studienarmen und einer medianen Studiendauer von 3,8</p>	<p><u>bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ASPIRE-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; p<0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Jahren ergab, dass das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom durch zeitabhängige Endpunkte wie PFS und TTP vorausgesagt wird. Die Untersuchung schloss Studienergebnisse von 22.696 Patienten ein und belegte die Validität des Progressionsfreien Überlebens als Surrogatendpunkt.</p> <p>Die Arbeitsgruppe um Felix et al. zeigte, dass das PFS bei Patienten mit einem Multiplen Myelom mit dem Gesamtüberleben signifikant korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75; $p < 0,0001$). Die Autoren beschreiben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von zweieinhalb Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat. Diese Studie ist sehr umfassend angelegt und für den Alltag repräsentativ, gerade da sie ein breites Spektrum der Patienten mit einem Multiplen Myelom berücksichtigte (9).</p> <p>Eine noch aktuellere Untersuchung, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem Progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom bewertete, sich jedoch ausschließlich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom beschränkte, ergab eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben (Korrelationskoeffizient 0,712 ;$p < 0,00001$). Die Arbeitsgruppe um Dimopoulos et al. errechnete eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von</p>	<p>laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ENDEAVOR-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,533 [0,437; 0,651]; $p < 0,0001$).</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3,1 Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat. Somit stellen zeitabhängige Endpunkte wie PFS oder TTP valide Instrumente zur Abschätzung des Gesamtüberlebens dar und sind daher für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet (10).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: PFS sollte als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
S. 49	<p>Das IQWiG stuft die Endpunkte Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie sowie Tumoransprechen als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um patientenrelevante Endpunkte handelt:</p> <p><i>„Wie das PFS wurde der Endpunkt Tumoransprechen anhand der IMWG-Kriterien [29] bestimmt. Die vom pU postulierte Patientenrelevanz ergibt sich somit nicht unmittelbar. Zur Nichtberücksichtigung des Endpunkts gelten die zum PFS aufgeführten Argumente.“</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Ansprechen auf eine Behandlung ist ein wesentliches Kriterium für die Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs. Die für das Multiple Myelom charakteristische Bildung abnormaler monoklonaler Proteine (M-Proteine) kann durch den Arzt mit Hilfe von laborchemischen Untersuchungen sehr schnell unverzerrte Informationen über das beim Patienten vorliegende Ausmaß der Tumor-last liefern.</p> <p>Die Tiefe und Dauer des Ansprechens sind ebenso entscheidend für die Prognose eines Patienten wie die Art der vorangegangenen Therapie, die körperliche Konstitution und Begleiterkrankungen des Patienten oder aufgetretene Nebenwirkungen, die der Patient darauf entwickelte (11). Den Zusammenhang zwischen einem tieferen Ansprechen auf die gewählte Therapie und einem besseren Überleben des Patienten verdeutlichte die Phase 3 Studie APEX, in welcher der intravenös applizierte Proteasom-Inhibitor Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason verglichen wurde. Unter Bortezomib wurde für Patienten mit einer Vortherapie (N=128) bzw. mehr als einer Vortherapie (N=187) eine Gesamtansprechrates von 52 % und 43 % ermittelt, jedoch waren die Anteile der Patienten in kompletter Remission (CR) mit jeweils 6 % dabei sehr gering</p>	<p>Die Aussagen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(12). Eine explorative Analyse des Bortezomib-Arms (N=315) zeigte, dass Patienten mit CR auch einen signifikant längeren medianen behandlungsfreien Zeitraum aufwiesen (21,4 Monate), verglichen mit Patienten, die ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR, 6,9 Monate, $p=0,007$) oder ein partielles Ansprechen (PR, 6,4 Monate, $p=0,002$) erreichten. Auch die mediane Zeit bis zum Beginn einer Alternativtherapie war bei Patienten mit CR (27,1 Monate) gegenüber denen mit VGPR (13,6 Monate, $p=0,007$) oder PR (14 Monate, $p=0,002$) signifikant verlängert (13). Wird hingegen ein fehlendes oder ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erkannt, kann frühzeitig auf eine alternative Therapiestrategie gewechselt werden.</p> <p>Damit ist das Ansprechen, die Tiefe des Ansprechens bzw. der Verlust (bzw. die Zeit bis zum Verlust) des Ansprechens auch für den Patienten direkt relevant, da sich das Fortschreiten dieser lebensbedrohenden Krankheit für den Patienten offenbart und dieser sich damit psychisch und hinsichtlich der Therapieoptionen sowie der weiteren persönlichen Lebenszeiterwartung auseinandersetzen muss.</p> <p>Die Beurteilung des Therapieansprechens ist in der Gesamtschau für die optimale Therapie des Patienten in höchstem Maße entscheidungsrelevant und sollte vor dem Hintergrund der klinisch validen Operationalisierung gemäß der international etablierten IMWG-Kriterien auch als</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevant bewertet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie sowie Tumoransprechen sollten als patientenrelevante Endpunkte beim Multiplen Myelom im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 271. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26). Auftrag: A14-50. Version: 1.0. Stand: 16.01.2015 2015 [14.09.16]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf
2. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 417. Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12. Auftrag: A16-46. Version: 1.0. Stand: 29.07.2016 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1515/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_Addendum.pdf.
3. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 418. Empagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-13. Auftrag: A16-47. Version 1.0. Stand: 29.07.16. 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1516/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_Addendum.pdf.
4. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 365. Pomalidomid (Addendum zum Auftrag A15-42). Auftrag: A16-07. Version: 1.0. Stand: 24.02.2016 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1289/2015-10-01-D-193_Pomalidomid_Addendum%20IQWiG.pdf.
5. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 254. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-26. Version: 1.0. Stand: 13.11.2014. 2014 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13_A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 351. Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-42. Version: 1.0. Stand: 23.12.2015 2015 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 399. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-12. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016. 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf.
8. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 400. Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-13. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016. 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1393/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Empagliflozin-Metformin_D-215.pdf.
9. Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013;13:122.
10. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, et al. CN5 - Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Value in Health. 2017;20(9):A 408.
11. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2016;30(5):1005-17.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2017. 2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/008387>.
13. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosinol L, Sonneveld P, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. Br J Haematol. 2008;143(1):46-53.

5.6 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib (Kyprolis®)
Stellungnahme von	vfa – Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Orphan Drug Wirkstoff Carfilzomib (Kyprolis®) von Amgen GmbH aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze veröffentlicht.</p> <p>Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Der G-BA hat als ZVT u.a. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgelegt.</p> <p>Für Carfilzomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason attestiert IQWiG in seiner Bewertung für Patienten im Alter unter 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Kombination von Lenalidomid und Dexamethason. Für Patienten im Alter \geq 65 Jahre wurde der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen.</p> <p>Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason alleine sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da eine weitere vorgelegte randomisiert-kontrollierte Studie (ENDEAVOR) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bortezomib +</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dexamethason) vom IQWiG aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde.</p>	
<p>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason: direkt vergleichende randomisiert-kontrollierte Studie höchster Evidenzstufe nicht herangezogen</p> <p>Für die Bewertung von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte pivotale randomisiert-kontrollierte Zulassungsstudie ENDEAVOR mit einem direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Bortezomib + Dexamethason) wurde als nicht geeignet eingestuft.</p> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit Unklarheit bezüglich der Dokumentation zur Nichteignung für Stammzelltransplantation für einen Anteil von 42 % der Studienpopulation. Für diesen Anteil der Patienten sei nicht geklärt, ob und wie viele Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren. Insgesamt sei daraus für das IQWiG die Eignung der Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung unklar.</p> <p>Eine weitere Einschränkung sah das IQWiG hinsichtlich der Bortezomib-Anwendung, da in der Studie ENDEAVOR im Gegensatz zur Fachinformation von Bortezomib ggf. über 8 Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib + Dexamethason möglich war.</p> <p>Das IQWiG schließt somit eine Studie der höchsten Evidenzstufe</p>	<p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ENDEAVOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einem direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA lediglich auf Basis von Unklarheiten in der Dokumentation für einen Teil der Patienten für die Gründe der Nichteignung für eine Stammzelltransplantation sowie bei der verlängerten Bortezomib-Gabe. Diese Vorgehensweise ist unverhältnismäßig, da keine Anhaltspunkt vorliegen, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie das zugelassene Anwendungsgebiet nicht adäquat abbilden würden. Die Vorgehensweise des IQWiG widerspricht zudem den Feststellungen der Zulassungsbehörde im EPAR, wonach die längere Anwendung von Bortezomib als angemessen beurteilt wurde („<i>This approach seems reasonable in the context of a clinical trial, especially in those subjects where bortezomib was administered sc.</i>“)</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der Ausschluss der pivotalen randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie damit unverhältnismäßig, nicht ausreichend begründet und nicht sachgerecht. Der G-BA sollte die Studie ENDEAVOR in die Nutzenbewertung heranziehen.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Die Bewertung der Nachteile bei den Nebenwirkungen erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Unterteilung von Patientengruppen bezüglich des Geschlechts ohne hinreichende Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</p> <p>In der Bewertung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason attestiert das IQWiG auf Basis der ASPIRE - Studie für die Subgruppe der Patienten „< 65 Jahre“ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>In der ASPIRE-Studie ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,794, 95%-KI [0,667;</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Für die Subgruppe der Patienten „≥ 65 Jahre“ sei dagegen der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründet wurde die Unterteilung der Patientengruppen maßgeblich mit einer Effektmodifikation beim Gesamtüberleben durch das Geschlecht (p-Wert der Interaktion 0,048; HR für < 65 Jahre 0,68 [95%-KI: 0,52; 0,87] bzw. HR für ≥ 65 Jahre 0,96 [95%-KI: 0,76; 1,22]).</p> <p>Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG wurden die Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt:</p> <p>(1) Bei einer großen Anzahl von Subgruppenanalysen können Ergebnisse irreführend sein [1,2,3]. Dieses Problem des multiplen Testens bei Subgruppenanalysen besteht auch bei der vorliegenden Nutzenbewertung, bei der sehr zahlreiche Analysen von Subgruppen durchgeführt wurden. Dabei kann die Wahrscheinlichkeit bestehen, dass irgendein Subgruppenergebnis statistische Signifikanz erreicht, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Der Sachverhalt, dass es sich bei dem Ergebnis um ein zufälliges Ergebnis handeln könnte, wurde vom IQWiG nicht hinreichend gewürdigt.</p> <p>(2) Vor diesem Hintergrund wäre eine Beurteilung der Verlässlichkeit des Subgruppenergebnisses erforderlich gewesen. Mögliche Kriterien für eine solche Bewertung, wie z. B. die biologische Rationale, die Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte oder zu Ergebnissen ähnlicher Studien</p>	<p>0,945], p-Wert = 0,009). Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 48,3 Monate und ist damit um 7,9 Monate länger als in der Kontrollgruppe (40,4 Monate).</p> <p>Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktion: p=0,048). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subgruppe der < 65-jährigen Patienten (Hazard Ratio = 0,68 [0,52; 0,87], p-Wert = 0,003), wohingegen in der Subgruppe der ≥ 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Hazard Ratio = 0,96 [0,76; 1,22], p-Wert = 0,707).</p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie herangezogen. Dabei wird der für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden nicht berücksichtigt [4,5]. Für eine adäquate Interpretation des Subgruppenergebnisses wäre zunächst eine Bewertung der Glaubwürdigkeit notwendig gewesen.</p> <p>(3) Subgruppen erreichen oft nicht die Stichprobengröße, die für das inferenzstatistische Aufdecken möglicher Unterschiede nötig ist. Deshalb kann auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte, das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein. Diese Reduktion der Power in Subgruppenanalysen ist ein anerkanntes Problem [2,6]. Die Aussagen zum Zusatznutzen je nach Altersgruppe könnten in der Folge irrtümlich als „unterschiedlich“ ausgewiesen worden sein. Das IQWiG berücksichtigt diese Limitation unzureichend. Es findet keine Auseinandersetzung mit der Problematik des Powerverlustes statt.</p> <p>Insgesamt muss die Unterteilung der Patientengruppen bezüglich der Altersgruppe stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literatur:

- [1] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [online]. 2011. Kapitel 9.6.2 What are sub-group analyses? <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- [2] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of internal medicine* 1992; 116: 78-84.
- [3] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991 Jul 3;266(1):93-8.
- [4] Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010; 340: c117.
- [5] Sun et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2012;344: e1553
- [6] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health technology assessment* 2001; 5: 1-56.

5.7 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib / Kyprolis® (2017-08-15-D-302)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.48. Zeile 7-21	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Endpunkt Progressionsfreies Überleben:</u></p> <p><i>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie ASPIRE und operationalisiert als die Zeit ab Randomisierung zur Krankheitsprogression gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [29] oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</i></p> <p><i>Der pU sieht den Endpunkt PFS als patientenrelevant an. Er begründet die Patientenrelevanz damit, dass eine Krankheitsprogression mit einer Verschlechterung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer verminderten Lebenserwartung verbunden sei. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zwar beschreibt der pU potenzielle Auswirkungen der einzelnen, größtenteils auf Laborparametern beruhenden IMWG-Kriterien auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beschreibt allerdings auch, dass die Erfüllung eines oder mehrerer IMWG-Kriterien nicht zwangsläufig mit Symptomen oder Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. So führt der pU beispielsweise an, dass ein Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin nicht zwangsläufig eine Schmerzsymptomatik hervorruft und dass auch ein</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>asymptomatischer Anstieg möglich ist. Die Patientenrelevanz des PFS ist somit nicht unmittelbar gegeben.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim Progressionsfreien Überleben (PFS) in der Indikation Multiples Myelom (MM) um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat (Schmidt und Jungcurt, 2013). Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ASPIRE-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; p<0,0001).</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prozesse gestörten Hämatopoese (Abedinpour et al., 2012). Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patienten zu vermeiden (Straka et al., 2012). Auch deshalb bezeichnen die Experten der International Myeloma Working Group (IMWG) sowie auch deutsche Therapiehandbücher PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom (Anderson et al., 2008, Straka und Schmidmaier, 2012, Schmidt und Jungcurt, 2013, European Medicines Agency (EMA), 2012).</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Patienten mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das Progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben (Felix et al., 2013). Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich (Palumbo und Anderson, 2011). In der</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ENDEAVOR-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Indikation des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms tritt der Progress oft unter Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auf, was von europäischen Myelomexperten als Notwendigkeit für einen Therapiewechsel gesehen wird (Palumbo und Anderson, 2011). Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher (Schmidt und Jungcurt, 2013). Schlussendlich kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Nutzenbewertungsbericht zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom zu dem Schluss, dass es sich bei der Progression um ein patientenrelevantes Ereignis handelt, und bezeichnet „langandauernde Remissionszeiten“, also progressionsfreie Zeit, als Therapieziel in dieser Indikation (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).</p> <p>Aufgrund dieser Argumente kommt Celgene genauso wie der pU zusammenfassend zu der klaren Überzeugung, dass Progressionsfreies Überleben ein Endpunkt von inhärenter Patientenrelevanz ist.</p>	<p>Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,533 [0,437; 0,651]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

1. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
2. ANDERSON, K. C., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V., STEWART, A. K., WEBER, D. & RICHARDSON, P. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22, 231-9.
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). London: European Medicines Agency - Oncology Working Party.
4. FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
5. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
6. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
7. SCHMIDT, U. & JUNGCURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
8. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
9. STRAKA, C. & SCHMIDMAIER, A. 2012. Endpunkte klinischer Studien. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*.

5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	<i>Carfilzomib - 2017-08-15-D-302</i>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1) zugelassen. (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation „des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen (2).</p> <p>B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren inner-halb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Carfilzomib (Kyprolis®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Carfilzomib (Kyprolis®) von AMGEN GmbH veröffentlicht (3). Kyprolis® erhielt bei Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA den Status eines Orphan Drugs. Auf Grund dessen galt in den ersten Nutzenbewertungen zu Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und zur Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason allein, unabhängig von den zugrundeliegenden Daten der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (4, 5).</p> <p>Im vorliegenden Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung des Wirkstoffes, da der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro überstieg.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ASPIRE</p> <p>Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung vom 13.11.2017 zum Wirkstoff Carfilzomib (3):</p> <p><i>„In der Studie ASPIRE wurde im Vergleichsarm eine von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierung angewendet. Inwiefern dieses abweichende Dosierungsschema sachgerecht ist, ist zumindest fraglich. In der Nutzenbewertung von Elotuzumab im gleichen Anwendungsgebiet lag in einer Studie (ELOQUENT 2) derselbe Sachverhalt vor, da dort im Vergleichsarm ebenfalls dasselbe von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosisschema eingesetzt wurde. Der G-BA hat diese Studie herangezogen, da er „in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund“ sehe, „der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen“. Mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab wird die Studie ASPIRE im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.“</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B-MS sieht die in der Studie ASPIRE verwendete Dexamethason-Dosierung als sachgerecht an, und stimmt daher mit dem IQWiG überein, dass die Studie ASPIRE im vorliegenden Anwendungsgebiet in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollte.</p> <p>Die Abweichung in der Dexamethason-Dosierung, wie bereits in der zugehörigen Stellungnahme dargestellt und in der Nutzenbewertung von Elotuzumab (6,7) durch den G-BA anerkannt, ist sachgerecht und einer klaren medizinischen Rationale folgend:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die niedrige Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm hat keinen Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie 2. Niedrig dosiertes Dexamethason hat sich als „Standard of Care“ in der praktischen Anwendung im vorbehandelten Multiplen Myelom bewährt <ol style="list-style-type: none"> a. Niedrig dosiertes Dexamethason entspricht der deutschen Versorgungswirklichkeit b. In aktuellen klinischen Studien, v.a. der Phase III, wird überwiegend niedrig dosiertes Dexamethason angewendet 	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der ASPIRE-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c. Niedrig dosiertes Dexamethason wird im Beschluss des G-BA zu Carfilzomib als Studienkomparator nicht in Frage gestellt (4)</p> <p>Vorschlag: Anerkennung der von der Zulassung abweichenden Dexamethason-Dosierung in der ASPIRE Studie.</p>	<p>Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. AMGEN GmbH. Fachinformation Krypolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016
2. Bristol-Myers Squibb GmbH. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 560. Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 13.11.2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2031/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib-D-302.pdf , Zugriff am 05.12.2017
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 vom 02.06.2016 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf , Zugriff am 05.12.2017
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 19.01.2017 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_BAnz.pdf , Zugriff am 05.12.2017
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Elotuzumab vom 01.12.2016 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf , Zugriff am 05.12.2017
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab vom 01.12.2016 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4294/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_ZD.pdf , Zugriff am 05.12.2017

5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	6. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib / Kyprolis®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt zu folgenden drei Themen Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Anerkennung des G-BA Beschlusses zu Elotuzumab2. Bortezomib-Dosierung in der ENDEAVOR-Studie3. Größe der Zielpopulation	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p><u>Anerkennung des G-BA Beschlusses zu Elotuzumab</u></p> <p>Zitat aus der Dossierbewertung Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) [1].</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab die Konsequenz, dass die Studie ASPIRE trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird“.</i></p> <p>Anmerkung Janssen:</p> <p>Janssen begrüßt, dass das IQWiG die ASPIRE-Studie berücksichtigt und den G-BA Beschluss zu Elotuzumab anerkennt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
S. 4/5	<p><u>Bortezomib-Dosierung in der ENDEAVOR-Studie</u></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zitat aus der Dossierbewertung Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) [1].</p> <p><u>„Weitere Einschränkung hinsichtlich der Bortezomib-Anwendung – Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen mit Bortezomib + Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über 8 Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib + Dexamethason möglich. Es liegen keine Informationen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Bortezomib Gabe im eingesetzten Therapieregime vor.“</u></p> <p>Anmerkung Janssen:</p> <p>In der ENDEAVOR-Studie erhielten die Patienten im Vergleichsarm Bortezomib (Vd) im Median für 8 Zyklen (Interquartilsabstand (IQR) 5-15 Zyklen) [2]. Somit wurden schätzungsweise 25-50 % der Patienten im Bortezomib-Arm übertherapiert. In der entsprechenden Studie für Daratumumab (CASTOR (MMY3004)), in der ebenfalls die Kombination aus Bortezomib und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dexamethason im Vergleichsarm verwendet wurde, erhielten die Patienten maximal die laut Fachinformation zulässigen 8 Zyklen. Vergleicht man nun die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen der jeweiligen Vergleichsarme (Vd) der ENDEAVOR-Studie und der CASTOR-Studie, so zeigt sich in der ENDEAVOR-Studie eine deutlich höhere Anzahl von Therapieabbrüchen (20,6 % vs. 9,3 %) [3, 4], was mutmaßlich eine Folge der Übertherapie ist.</p> <p>Gleichermaßen konnte in der CASTOR-Studie kein Anstieg der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zwischen Datenschnitt 1 und 2 beobachtet werden. Dies zeigt, dass die Dauer der Nachbeobachtungszeit (Median im CASTOR Vd-Arm 13,3 Monate (Datenschnitt 2) vs. 36,9 Monate im ENDEAVOR Vd-Arm (Datenschnitt 2)) nicht die alleinige Erklärung für den Unterschied in den Therapieabbrüchen ist.</p> <p>In der ENDEAVOR-Studie betrug die mediane Zeit bis zum Absetzen von Bortezomib wegen unerwünschter Ereignisse 4,3 Monate. Das 75 %-Perzentil, das bei 8,7 Monaten liegt, zeigt, dass zwischen 25 % bis zu max. 50 % der Patienten, die Bortezomib aufgrund von UEs abgesetzt haben, es erst nach der fachinformationskonformen Gabe von 8 Zyklen (ca. 6 Monaten) abgesetzt haben [2].</p>	<p>Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Nutzendossier zu Carfilzomib legt der Hersteller besonderes Augenmerk auf periphere Neuropathien als häufige toxisitätsbedingte Ursache für einen Therapieabbruch [3]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von peripheren Neuropathien \geq Grad 3¹ betrug 99,5 Tage. Auch hier zeigt der IQR von 71,5-211,5 Tagen [5], dass zwischen 25-50 % der Patienten, die eine derartige Symptomatik entwickelten, diese erst nach den (maximal) vorgesehenen 8 Behandlungszyklen (168 Behandlungstagen) erfuhren.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass aufgrund dieser verlängerten Therapiedauer auch weitere Safety-Daten verzerrt wurden. Somit ist es fraglich, ob dieser Vd-Arm als Vergleichsparameter für die Beurteilung der Sicherheit von Kd (Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason) herangezogen werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Janssen:</p> <p>Der G-BA sollte die Auswirkungen der verlängerten Bortezomib-Gabe auf die Ergebnisse der Safety-Daten in der Herleitung des Zusatznutzens von Carfilzomib beachten. Der von der Firma Amgen geforderte Zusatznutzen bei Abbrüchen und periphere</p>	<p>Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund, dass sich ein Nachteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur Kontrollbehandlung hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt, ist das Fehlen von verwertbaren Daten zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen von besonderer Relevanz.</p> <p>Des Weiteren besteht ein mögliches Verzerrungspotential resultierend aus der nicht zulassungskonformen Bortezomib-Gabe im Kontrollarm. Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination Dexamethason möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

¹ mittels Standardized MedDRA Query (Narrow Scope)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neuropathien ist gegebenenfalls zu reduzieren.	
S. 57/58	<p><u>GKV-Patienten in der Zielpopulation</u></p> <p>Zitat aus der Dossierbewertung Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) [1].</p> <p><i>„Der pU zieht zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation die Beschlüsse des G-BA zu Carfilzomib aus den Jahren 2016 und 2017 heran [6, 7]. Entsprechend dieser Beschlüsse beziffert er die Spanne für die GKV-Zielpopulation mit 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten.“</i></p> <p>Anmerkung Janssen:</p> <p>In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Carfilzomib [8, 9] wurden die Patientenzahlen aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit als nicht bewertbar eingestuft. Trotz der kritischen Anmerkungen vom IQWiG zu der Nachvollziehbarkeit der</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zahlen, wurde seitens des Herstellers im neusten Dossier kein Versuch gemacht die kritischen Punkte zu adressieren bzw. die Patientenzahlen zu revidieren.</p> <p>Janssen geht bei der angegebenen GKV-Patientenzahl in der Zielpopulation von einer deutlichen Unterschätzung aus. Bereits auf Seiten der vom Robert-Koch-Institut (RKI) publizierten Daten existieren methodische Limitationen, da für die Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz nur inzidente Fälle der vergangenen fünf Jahre herangezogen werden und von dieser Summe die Sterbefälle ausgeschlossen werden. Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten, werden in den Zählungen nicht berücksichtigt. Immerhin erhielten 40 % der lebenden Patienten ihre Erstdiagnose vor mehr als fünf Jahren [10]. Zudem liegt die angegebene 5-Jahres-Prävalenz mit 20.323 Patienten in den aktuell publizierten Daten des RKI im Vergleich zu den Berichtsjahren 2011 (18.600) und 2012 (18.900) deutlich höher [10, 11]. Über eine Datenbankabfrage auf der Homepage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) stellt das RKI inzwischen außerdem Daten zur 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 zur Verfügung, auf die auch das IQWiG in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib mit Verfahrensbeginn am 15.01.2017 explizit hinweist [12].</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Punkte entstehen gemäß folgendem</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Flussdiagramm deutlich höhere GKV-Patientenzahlen in der Zielpopulation für das Indikationsgebiet von Carfilzomib:</p> <pre> graph TD S1[1. Schritt] --> B1[Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)] B1 --> S2[2. Schritt] S2 --> B2[Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)] B2 --> S3[3. Schritt] S3 --> B3[Therapiebedürftige Patienten] B3 --> S4[4. Schritt] S4 --> B4[Mindestens eine Vortherapie] B4 --> S5[5. Schritt] S5 --> B5[GKV-Anteil] B5 --> S6[6. Schritt] S6 --> B6[Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität] </pre> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; text-align: center;">1. Schritt</td> <td style="width: 45%; text-align: center;">Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">Anzahl Patienten: 34.126 – 38.515</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 33.205-37.475</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Therapiebedürftige Patienten</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 28.224-34.477</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Mindestens eine Vortherapie</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 15.241-22.410</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5. Schritt</td> <td style="text-align: center;">GKV-Anteil</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 12.245-19.474</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität</td> <td style="text-align: center;">GKV-Patienten in der Zielpopulation: 24.329 – 31.697</td> </tr> </table>	1. Schritt	Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)	Anzahl Patienten: 34.126 – 38.515	↓			2. Schritt	Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)	Anzahl Patienten: 33.205-37.475	↓			3. Schritt	Therapiebedürftige Patienten	Anzahl Patienten: 28.224-34.477	↓			4. Schritt	Mindestens eine Vortherapie	Anzahl Patienten: 15.241-22.410	↓			5. Schritt	GKV-Anteil	Anzahl Patienten: 12.245-19.474	↓			6. Schritt	Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität	GKV-Patienten in der Zielpopulation: 24.329 – 31.697	
1. Schritt	Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)	Anzahl Patienten: 34.126 – 38.515																																	
↓																																			
2. Schritt	Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)	Anzahl Patienten: 33.205-37.475																																	
↓																																			
3. Schritt	Therapiebedürftige Patienten	Anzahl Patienten: 28.224-34.477																																	
↓																																			
4. Schritt	Mindestens eine Vortherapie	Anzahl Patienten: 15.241-22.410																																	
↓																																			
5. Schritt	GKV-Anteil	Anzahl Patienten: 12.245-19.474																																	
↓																																			
6. Schritt	Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität	GKV-Patienten in der Zielpopulation: 24.329 – 31.697																																	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 1: Herleitung der GKV-Zielpopulation</p> <p>Erläuterung zu den einzelnen Schritten im Flussdiagramm:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prävalenz im Jahr 2017 [13]: <p>Gemäß der Herleitung im Abschnitt 3.2.3 des Daratumumab-Dossiers von Janssen [14] beträgt die Prävalenz (ICD-10 C90) im Jahr 2013 für Frauen 15.380 - 16.553 und für Männer 16.421 - 19.337, was zu einer Gesamtprävalenz von 31.801 - 35.890 Patienten führt. Zur Berechnung der jährlichen Steigerungsrate werden die 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2009 bis 2013 aus einer Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD [13] herangezogen.</p> <p>Aus diesen 10-Jahres-Prävalenzen kann, eine konstante Steigerung angenommen, eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,78 % berechnet werden. Diese wird auf die Prävalenz im Jahr 2013 übertragen, um die Prävalenz im Jahr 2017 zu schätzen (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Schätzung der Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für die Jahre 2013 bis 2017 anhand einer errechneten durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 1,78 %.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="277 429 1160 644"> <thead> <tr> <th>Jahre</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weiblich</td> <td>15.380 – 16.553</td> <td>15.654 – 16.848</td> <td>15.933 – 17.148</td> <td>16.217 – 17.453</td> <td>16.506 – 17.764</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>16.421 – 19.337</td> <td>16.713 – 19.681</td> <td>17.010 – 20.031</td> <td>17.313 – 20.388</td> <td>17.621 – 20.751</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>31.801 - 35.890</td> <td>32.367 – 36.529</td> <td>32.943 – 37.179</td> <td>33.529^a – 37.841</td> <td>34.126^a – 38.515</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 649 1160 699">a: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N= 1 oder 2 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich.</p> <p data-bbox="322 778 1160 1011">2. Bei der ICD-10 C90 handelt es sich um eine Obergruppe der Myelomerkrankungen. Die ICD-10 C90.1 (die Plasmazellenleukämie), ICD-10 C90.2 (das Extramedulläre Plasmozytom) und ICD-10 C90.3 (das Solitäre Plasmozytom) Diagnosen werden deshalb gemäß Daten aus den vorliegenden Landeskrebsregistern abgezogen.</p> <p data-bbox="322 1038 1160 1230">3. Abzug von Patienten mit einer Diagnose Smoldering Multiples Myelom (nicht-therapiebedürftig) bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mit einer Spanne von 8-15 % quantifiziert [9, 12, 15].</p> <p data-bbox="367 1257 1160 1369">Patienten, die keine Therapie wünschen: Mit 0,4 % gemäß einer Analyse von Raab et al. [16] ist dieser Anteil vor dem Hintergrund der Unsicherheit der Schätzung</p>						Jahre	2013	2014	2015	2016	2017	Weiblich	15.380 – 16.553	15.654 – 16.848	15.933 – 17.148	16.217 – 17.453	16.506 – 17.764	Männlich	16.421 – 19.337	16.713 – 19.681	17.010 – 20.031	17.313 – 20.388	17.621 – 20.751	Gesamt	31.801 - 35.890	32.367 – 36.529	32.943 – 37.179	33.529 ^a – 37.841	34.126 ^a – 38.515	
Jahre	2013	2014	2015	2016	2017																										
Weiblich	15.380 – 16.553	15.654 – 16.848	15.933 – 17.148	16.217 – 17.453	16.506 – 17.764																										
Männlich	16.421 – 19.337	16.713 – 19.681	17.010 – 20.031	17.313 – 20.388	17.621 – 20.751																										
Gesamt	31.801 - 35.890	32.367 – 36.529	32.943 – 37.179	33.529 ^a – 37.841	34.126 ^a – 38.515																										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vernachlässigbar. Folglich wird in diesem Schritt ein Anteil von 8-15 % abgezogen.</p> <p>4. Abzug von Patienten mit einer Erstlinientherapie anhand von Daten des Therapiemonitors Multiples Myelom: Bei dieser Stichprobe befanden sich 35 % der Patienten in der Erstlinientherapie [17]. Dies ist vergleichbar mit der Publikation von Raab et al., die einen Anteil von 46 % an Patienten mit Erstlinientherapie ermittelten [16]. Es werden daher 35-46 % von der Spanne abgezogen. Zur Studie von Raab et al. wird angemerkt, dass hier Patientinnen und Patienten aus mehreren Ländern betrachtet werden, wodurch die Übertragbarkeit des angesetzten Anteils in der Erstlinientherapie auf die Versorgungssituation in Deutschland unklar ist. Da diese Studie hier herangezogen wird, um die Spanne in der Zielpopulation zu vergrößern und somit den Unsicherheiten bei der Berechnung besser Rechnung zu tragen, ist das Einbringen dieser Unsicherheit in die Berechnung aus unserer Sicht sehr gut vertretbar.</p> <p>5. Der Anteil der GKV-Population liegt bei 86,9 %, basierend auf 71,4 Millionen GKV-Versicherten (Stand 2016) bei einer Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (Stand 2015) in Deutschland [18, 19]. Nach Abzug von 13,1 % beträgt die berechnete Zielpopulation somit 12.245-19.474 Patienten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Aufgrund der Unsicherheiten wurde die Prävalenz, die als Basis dieser Berechnung dient, mit der Versorgungsrealität in Form von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenkassen gegenübergestellt [20]. Die Analyse ergab für das Jahr 2014 eine noch deutlich höhere Prävalenz von 50.272 Patienten mit Multiplem Myelom (ICD-10 C90.0 Diagnose) in der GKV [20]. Analog zur oben durchgeführten Rechnung ergeben sich daraus eine Prävalenz von 53.005 im Jahr 2017 (1. und 2. Schritt), 45.054 – 48.765 therapiebedürftige Patienten (3. Schritt) und somit 24.329 – 31.697 therapiebedürftige MM Patienten in der GKV, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (4. Schritt, 5. Schritt entfällt). Dem gegenüber scheint die hier berechnete GKV-Zielpopulation weiterhin eine deutliche Unterschätzung darzustellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Janssen:</p> <p>Die GKV- Zielpopulation erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, sollte auf mindestens 12.245-19.474 Patienten korrigiert werden.</p> <p>Grundsätzlich sollten die Patientenzahlen beim Multiplen Myelom auf Basis der vom Robert-Koch-Institut berichteten 10-Jahresprävalenz beruhen, da es sich um die höherwertige Evidenz</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>und</i></p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>ca. 4700 – 7000 Patienten</p> <p>Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus den Erstbeschlüssen zu Carfilzomib (19. Januar 2017 und 2. Juni 2016) sowie weiterer Beschlüsse zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde gelegt (Ixazomib (6. Juli 2017) und</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handelt und ein offensichtlicher Unterschied zu den berichteten 5-Jahresprävalenzen besteht.	Elotuzumab (1. Dezember 2016))

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. 2017. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (multiples Myelom).
2. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS & Moreau P. 2017. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 18(10): 1327-1337.
3. Amgen GmbH. 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4B: 1-209. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf
4. Janssen-Cilag GmbH. 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex®) - Modul 4A: 1-446. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2043/2017-08-15_Modul4A_Daratumumab.pdf
5. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS & Moreau P. 2017. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial - Supplementary Appendix. *The Lancet. Oncology* 18(10).
6. G-BA. 2016. 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.
7. G-BA. 2017. 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) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_BAnz.pdf
8. IQWiG. 2016. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 367, Carfilzomib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Februar 2016. https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
9. IQWiG. 2016. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 452, Carfilzomib (Multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Oktober 2016. https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
10. RKI. 2015. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012.10. Ausgabe 2015.
11. RKI. 2016. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
12. IQWiG. 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 504, Ixazomib (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: April 2017. https://www.iqwig.de/download/G17-02_Ixazomib_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V_V1-0.pdf
13. RKI. 2017. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms.

14. Janssen-Cilag GmbH. 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex®) - Modul 3A: 1-127. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2040/2017-08-15_Modul3A_Daratumumab.pdf
15. IQWiG. 2016. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 426, Elotuzumab (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: August 2016. https://www.iqwig.de/download/A16-32_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
16. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Schoen P & Yong K. 2015. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. EHA Annual Congress Abstracts 2015:P647. New Evidence in Oncology: 13-17.
17. O.I.s. 2016. Oncology Information Service. TherapyMonitor. Multiple Myeloma HY1 2016 Germany.
18. BMG. 2017. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln.
19. Destatis. 2017. Statistisches Bundesamt. 2017. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011.
20. Arvato Health Analytics GmbH. 2016. Multiples Myelom - Prävalenz und Therapieleitlinien. Projekt in Zusammenarbeit mit Janssen-Cilag. Ergebnispräsentation AP1.

5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Carfilzomib (Kyprolis)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Carfilzomib (Kyprolis®) wird nach Überschreiten der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt. Carfilzomib ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason sowie in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason, jeweils bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Carfilzomib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td>Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td><65 Jahre</td> <td>n. q.</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Beleg	<65 Jahre	n. q.	Anhaltspunkt	≥65 Jahre	nicht belegt		Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.		
Subgruppe	ZVT	pU				IQWiG																						
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																						
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Beleg	<65 Jahre	n. q.	Anhaltspunkt																						
	≥65 Jahre			nicht belegt																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Carfilzomib + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Beleg		nicht belegt	
<p>Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p><u>Anwendungsgebiet A Carfilzomit / Lenalidomid / Dexamethason</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten von ASPIRE, einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Dreifachkombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason versus der Zweifachkombination Lenalidomid/Dexamethason vor. Gegenüber der Erstbewertung liegen belastbare Daten zur Überlebenszeit vor. Die Hinzunahme von Carfilzomib führt zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,81; p=0,053). Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie. Der Vorschlag einer altersabhängigen Subgruppenbildung bei 65 Jahren ist medizinisch nicht begründbar. Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit Multiplem Myelom in 						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland liegt bei 73 Jahren. Prognostisch entscheidender bei diesen Patienten sind Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nebenwirkungsrate im Carfilzomib-Arm war nicht wesentlich höher als im Kontrollarm, häufigste zusätzliche Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 war eine Hypokaliämie. • Die Daten zur Lebensqualität sind nicht vollständig. <p><u>Anwendungsgebiet B Carfilzomib / Dexamethason</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten von ENDEAVOR, einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Kombination Carfilzomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexamethason nach Vortherapie mit mindestens mit einem der wirksamen Arzneimittel Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid vor. Diese Studie erfüllt die Forderung nach direkten Vergleichen (Kopf an Kopf, Head to Head) zwischen neuem Arzneimittel und bisherigem Standard. Der Standardarm mit Bortezomib/Dexamethason entspricht dem aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Standard. • Carfilzomib führt gegenüber Bortezomib zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate peripherer Neuropathien im CTCAE Grad ≥ 2 lag im Carfilzomib- gegenüber dem Bortezomib-Arm mit 6 vs 32% deutlich niedriger. <p>Die Dreifachtherapie mit Hinzunahme von Carfilzomib ist eine hoch wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom. Für die Etablierung eines neuen Therapiestandards sind vergleichende Studien mit den anderen, neu zugelassenen Arzneimitteln erforderlich.</p> <p>Bei Patienten mit Indikation zu einer Proteasom-Inhibitor-Therapie nach Vortherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und/oder Thalidomid ist Carfilzomib wirksamer und besser verträglich als Bortezomib (Anwendungsgebiet B).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].</p> <p>Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre und liegt damit 2 Jahre (Männer) bzw. 5 Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei Männern in der Altersgruppe über 85 Jahre, bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom.</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. Vor allem die zuletzt zugelassenen Arzneimittel wirken</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
<p>spezifischer, die beiden Antikörper sind zielgerichtet. Inzwischen hat die EMA 9 neue Arzneimittel zugelassen, siehe Tabelle 1. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind unterschiedlich.</p> <p>Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="2">Zulassung</th> <th colspan="2">Nutzenbewertung</th> </tr> <tr> <th>EMA</th> <th>FDA</th> <th>Status</th> <th>Festlegung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Proteasom-Inhibitoren</td> <td>Bortezomib</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>n.q., gering</td> </tr> <tr> <td>Ixazomib</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>n.q.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Immunmodulatoren</td> <td>Lenalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>nicht belegt, beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Thalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HDAC-Inhibitoren</td> <td>Panobinostat</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>n.q.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Monoklonale Antikörper</td> <td>Daratumumab</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>n.q.</td> </tr> <tr> <td>Elotuzumab</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>gering</td> </tr> </tbody> </table> <p>Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>						Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		Nutzenbewertung		EMA	FDA	Status	Festlegung	Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	-	-	Carfilzomib	X	X	Orphan	n.q., gering	Ixazomib	X	X	Orphan	n.q.	Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	-	-	Pomalidomid	X	X	Orphan	nicht belegt, beträchtlich	Thalidomid	X	X	-	-	HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X	Orphan	n.q.	Monoklonale Antikörper	Daratumumab	X	X	Orphan	n.q.	Elotuzumab	X	X		gering
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		Nutzenbewertung																																																												
		EMA	FDA	Status	Festlegung																																																											
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	-	-																																																											
	Carfilzomib	X	X	Orphan	n.q., gering																																																											
	Ixazomib	X	X	Orphan	n.q.																																																											
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	-	-																																																											
	Pomalidomid	X	X	Orphan	nicht belegt, beträchtlich																																																											
	Thalidomid	X	X	-	-																																																											
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X	Orphan	n.q.																																																											
Monoklonale Antikörper	Daratumumab	X	X	Orphan	n.q.																																																											
	Elotuzumab	X	X		gering																																																											

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Tabelle 2: Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>≥PR²</th> <th>PFÜ⁴ (Monate) (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (Monate) (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stewart, 2015 [3], Dossier</td> <td>ASPIRE</td> <td>Lenalidomid + Dexamethason</td> <td>Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib</td> <td>792</td> <td>66,7 vs 87,1 p < 0,0001</td> <td>17,6 vs 26,3 0,69⁷ p = 0,0001</td> <td>40,4 vs 48,3 0,79 p = 0,0046</td> </tr> <tr> <td>Dimopoulos , 2016 [4]</td> <td>ENDEAVOR</td> <td>Bortezomib + Dexamethason</td> <td>Carfilzomib + Dexamethason</td> <td>929</td> <td>62,6 vs 76,9 p < 0,0001</td> <td>9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001</td> <td>40,0 vs 47,6 0,79 p = 0,01</td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	Stewart, 2015 [3], Dossier	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1 p < 0,0001	17,6 vs 26,3 0,69 ⁷ p = 0,0001	40,4 vs 48,3 0,79 p = 0,0046	Dimopoulos , 2016 [4]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9 p < 0,0001	9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001	40,0 vs 47,6 0,79 p = 0,01		
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)																										
Stewart, 2015 [3], Dossier	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1 p < 0,0001	17,6 vs 26,3 0,69 ⁷ p = 0,0001	40,4 vs 48,3 0,79 p = 0,0046																										
Dimopoulos , 2016 [4]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9 p < 0,0001	9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001	40,0 vs 47,6 0,79 p = 0,01																										
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;</p>																																	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat aus der Vielfalt möglicher und zugelassener Kombinationen vier zweckmäßige Vergleichstherapien ausgewählt. Diese gehören zum Standardrepertoire beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom. Der pharmazeutische Unternehmer hat folgende Vergleichstherapien auf der Basis der Zulassungsstudien ausgewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason Lenalidomid/Dexamethason (ASPIRE-Studie) - Carfilzomib/Dexamethason Bortezomib/Dexamethason (ENDEAVOR-Studie) <p>Der Kontrollarm der ENDEAVOR-Studie mit Bortezomib/Dexamethason ist als Vergleichstherapie geeignet und entspricht den Forderungen nach direkt vergleichenden Studien (Kopf an Kopf, Head to Head). Das IQWiG hat die ENDEAVOR-Studie aus formalen Gründen nicht bearbeitet, siehe Kapitel 4. 4.</p> <p>Anzumerken ist, dass sich der Zulassungsstatus von Bortezomib zwischenzeitlich geändert hat, Bortezomib ist jetzt auch für die Erstlinientherapie zugelassen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason ist ASPIRE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 929 Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. 65,8% der Patienten hatten Bortezomib, 19,8% Lenalidomid als Vortherapie erhalten. Switching vom Kontroll- in den Carfilzomib-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [3].</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ASPIRE heran.</p> <p>In der Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen.</p> <p>Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ENDEAVOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 729 Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil. 50% der Patienten hatte eine, die anderen zwei oder drei Vortherapien erhalten. 54% der Patienten hatten Bortezomib, 38% Lenalidomid und 49% Thalidomid erhalten. Die Zahlen weichen etwas vom deutschen Vorgehen ab. Thalidomid wird in Deutschland nur bei älteren Patienten und mit einer gewissen Zurückhaltung eingesetzt. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	<p>die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen. Therapierefraktäre Patientinnen und Patienten konnten dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die Refraktärität auf die letzte Therapielinie bezog, jedoch nicht dann, wenn sie progredient unter einer vorangegangenen Bortezomib-Therapie und / oder einer Lenalidomid-Therapie gewesen sind.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ENDEAVOR heran.</p> <p>In der Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen.</p> <p>Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten bei Krankheitsprogress und/oder bei späteren Rezidiven mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, siehe Tabelle 1 []. Detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier. Die Vielzahl von Rescue-Optionen mit der zusätzlichen Möglichkeit von Interaktionen mit Vortherapie schränkt den Wert des Gesamtüberlebens als Endpunkt für randomisierte Studien beim Multiplen Myelom ein.</p> <p>In ASPIRE führte Carfilzomib zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; Median 7,9 Monate). Der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied war stärker bei Patienten < 65 Jahre (Hazard Ratio 0,68; Median 17,4 Monate).</p> <p>In ENDEAVOR führte Carfilzomib gegenüber Bortezomib ebenfalls zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; Median 7,6 Monate).</p>	<p><u>Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien.</p> <p>In ASPIRE führte Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason zur</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ASPIRE-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,69; Median 8,7 Monate). Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde im Carfilzomib signifikant verlängert (HR 0,65; Median 14,6 Monate).</p>	<p>und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In ENDEAVOR wurde das mediane, progressionsfreie Überleben ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,53; Median 9,3 Monate). Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,53; Median 11,9 Monate).</p> <p>Die Beobachtungen zur Diskrepanz zwischen Krankheitsprogress und Therapiewechsel entsprechen unseren bisherigen Stellungnahmen zu neuen Arzneimitteln beim Multiplen Myelom. Trigger für die Feststellung eines Progresses beim Multiplen Myelom ist vor allem ein Anstieg des Paraproteins nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [2]. Klinisch kann dieser Progress asymptomatisch sein und führt nicht in jedem Fall zu einem Therapiewechsel. Deshalb ist hier die Anwendung eines Kriterium „PFÜ plus“ besonders begrüßenswert.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ENDEAVOR-Studie stellte das PFS den primären Endpunkt dar und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.</p> <p>Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,533 [0,437; 0,651]; p<0,0001).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>In ASPIRE wurde die Remissionsrate durch Carfilzomib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 20,4% auf 87,1% erhöht. Das ist ein sehr hoher Wert für ein Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Carfilzomib verdreifachte die Rate tiefer Remissionen (\geqCR) von 9,3 auf 31,8%.</p> <p>In ENDEAVOR wurde die Rate tiefer Remission (\geqCR) von 6,2 auf 12,5% verdoppelt.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-MY20-Fragebogen, zusätzlich zur Erfassung der Neurotoxizität der FACT/GOG-Ntx eingesetzt. Die Fokussierung auf die Neurotoxizität ist aus klinischer Sicht sehr sinnvoll. Die Neuropathie der neuen Arzneimittel ist für Myelom-Patienten aufgrund der damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität zu einem zentralen Thema in den Arzt-Patienten-Gesprächen geworden. Dazu kommt das weitgehende Fehlen wirksamer Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p>In ENDEAVOR waren die Rücklaufquoten der Fragebögen hoch und lagen zu den Kontrollzeitpunkten für den EORTC QLQ30-Fragebogen fast durchgehend über 75% in den beiden Studienarmen. Dabei zeigten sich leichte Unterschiede zugunsten von Carfilzomib bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands. Bei relevanten Parametern wie physische Funktion, Schmerzen und Fatigue zeigten sich wenige Unterschiede.</p> <p>In ASPIRE hatten die Patienten, berechnet über die Dauer von 18 Behandlungszyklen, im Carfilzomib-Arm eine bessere Lebensqualität. Kritisch ist anzumerken, dass die Auswertung der Lebensqualität erst nach</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Zudem zeigen sich einzelne positive Effekte auf die Krankheits- und Therapie-spezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem 3. Therapiezyklus beginnt und keine Daten zu einem möglichen Unterschied in den Ausgangswerten enthält. Daten aus dem QLQ-MY20-Fragebogen und zu den einzelnen Elementen der Lebensqualitätsbefragung fehlen im Dossier.	Hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geringe Vorteile gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>In ASPIRE war einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Carfilzomib-Arm auftraten, eine Hypokaliämie (9,4%). Weitere, häufiger im Carfilzomib-Arm auftretende Nebenwirkungen waren Husten, Infektionen der oberen Luftwege, Diarrhoe, Thrombozytopenie und Muskelspasmen. Kein Unterschied fand sich in der Neuropathie-Rate. Alle Patienten erhielten eine Thrombembolie-Prophylaxe. Aufgrund von Nebenwirkungen war bei 11,0% der Patienten eine Reduktion der Carfilzomib- und bei 43,4% der Patienten eine Reduktion der Lenalidomid-Dosis erforderlich.</p> <p>In ENDEAVOR waren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Carfilzomib-Arm auftraten, Anämie (14%), Hypertonie (9%), Thrombozytopenie (8%) und Pneumonie (7%). Patienten mit einer peripheren Neuropathie im CTCAE Grad ≥ 2 waren signifikant häufiger im Bortezomib- als im Carfilzomib-Arm (32 vs 6%). Dieses Ergebnis war unabhängig vom Ausgangsstatus zu Beginn der Therapie.</p>	<p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Die vorhandenen Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen zeigen keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie erwartet, trat eine periphere Neuropathie unter Bortezomib häufiger unter intravenöser als unter subkutaner Therapie auf.	Dexamethason vor, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Das IQWiG hat nur Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bearbeitet. Der Vergleich von Carfilzomib / Dexamethason versus Bortezomib / Dexamethason aus der ENDEAVOR-Studie wurde aus formalistischen Gründen nicht vorgenommen. Argument ist die fehlende Dokumentation, dass 42% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. Die autologe Stammzelltransplantation gilt seit etwa 20 Jahren weltweit als Standardtherapie bei den Patienten, die für diese Hochdosistherapie geeignet sind. Da Bortezomib in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit und ohne Eignung für eine Stammzelltransplantation zugelassen ist, wird eine Prüfung dieser Einstufung in der Rezidivtherapie nicht durchgeführt und daher auch in Studien nicht abgefragt. Das gehört zu Good Clinical Practice, die nicht in jedem Einzelfall dokumentiert wird. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Zulassung für Bortezomib in der Rezidivtherapie aus dem Jahr 2004 stammt und sich die Therapiesituation seither vollkommen gewandelt hat. In aller Regel werden Details zur Zulassung im Rezidiv von pharmazeutischen Unternehmen nicht fortentwickelt, sobald eine Zulassung in der Erstlinie erfolgt ist. Es liegt hier also eine vergleichbare Situation wie bei der unterschiedlichen Dosierung von Dexamethason in Verbindung mit Lenalidomid zwischen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Zulassungstext und den aktuellen Standardtherapien vor.</p> <p>Darüber hinaus führt das IQWiG an, dass Bortezomib und Dexamethason im Standardarm nicht zulassungskonform verabreicht wurde, da die Applikation nicht auf 8 Zyklen begrenzt wurde. Die an dem Ansprechen und der Toxizität orientierte kontinuierliche Therapie ist zum wesentlichen Therapieprinzip in der Myelomtherapie geworden. Die fehlende Terminierung des Bortezomib-Armes nach 8 Zyklen führt zur Aufwertung des Standardarmes. Eine geplante Begrenzung des Bortezomib-Armes hätte keinen validen Kopf-an-Kopf-Vergleich der beiden Substanzen erlaubt und zu einem verzerrten Studiendesign geführt. Sowohl klinisch als auch wissenschaftlich ist daher die Wahl des Standardarmes begründet und darf nicht zum Ausschluss der Studie von der Nutzenbewertung führen.</p>	<p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Des Weiteren besteht ein mögliches Verzerrungspotential resultierend aus der nicht zulassungskonformen Bortezomib-Gabe im Kontrollarm. Gemäß Fachinformation können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten. In der Studie</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Erläuterung der Abweichung des IQWiG-Vorschlags vom bisherigen G-BA Beschluss zu Carfilzomib/Dexamethason scheint ein inhaltliches Missverständnis vorzuliegen. Die für diesen Bericht zuständigen IQWiG-Mitarbeiter sind der Meinung, dass der G-BA bei unklarer Datenlage für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status einen „geringen“ Zusatznutzen zuerkennt. Aus unserer Erfahrung legt der G-BA bei unklarer Datenlage für diese Arzneimittel im Orphan-Drug-Status einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen fest.</p>	<p>ENDEAVOR war allerdings auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination Dexamethason möglich.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens <u>Anwendungsgebiet A: Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason</u></p> <p>Die Hinzunahme von Carfilzomib zur Kombinationstherapie Lenalidomid+Dexamethason führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zu Einleitung der nächsten Therapie. Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie, insbesondere zur Durchführung der autologen Stammzelltransplantation vor oder nach Carfilzomib. Die Erfassung der Lebensqualität zeigt einen besseren Wert im Carfilzomib-Arm ab dem 3. Therapiezyklus, hat aber methodische Schwächen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Vorschlag des IQWiG für eine Subgruppenbildung bei 65 Jahren ist schwer zu begründen. Diese Altersgrenze basiert auf früheren Studien zur autologen Stammzelltransplantation. Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland liegt bei 73 Jahren. Prognostisch entscheidender bei diesen Patienten sind Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz. In einer publizierten Post-Hoc-Analyse von ASPIRE fand sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Patienten < oder \geq 70 Jahre [6].</p> <p><u>Anwendungsgebiet B: Carfilzomib / Dexamethason</u></p> <p>Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom nach im Median zwei Vortherapien ist Carfilzomib wirksamer als Bortezomib. Dieser Unterschied ist signifikant, unabhängig von einer Bortezomib-Vortherapie. Die höhere Wirksamkeit von Carfilzomib zeigte sich in den Ansprechraten, in der Tiefe der Remissionen, dem progressionsfreien Überleben und tendenziell auch in der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Eine begrenzende Nebenwirkung von Bortezomib ist die subjektiv sehr belastende periphere Neuropathie. Die Rate kann durch den Wechsel von der früher durchgeführten intravenösen auf eine subkutane Gabe signifikant gesenkt werden [7]. Obwohl 84% der Patienten in der ENDEAVOR-Studie das Bortezomib subkutan erhielten, trat eine periphere Neuropathie im Grad ≥ 2 bei 32% der Patienten im CTCAE-Grad</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>≥2 auf. Diese hohe Rate ist möglicherweise durch die obligate Vortherapie mit einer oder mehreren der ebenfalls Neuropathie-induzierenden Substanzen Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid erklärbar. Die Senkung der Neuropathie-Rate auf 6% im Carfilzomib-Arm ist ein Gewinn für die Patienten. Die Weigerung zur Analyse der Daten des Bortezomib-Arms seitens des IQWiG ist medizinisch nicht nachvollziehbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321)
4. Dimopoulos M, Stewart AK, Masszi Tet al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017. DOI: [10.1111/bjh.14549](https://doi.org/10.1111/bjh.14549)
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7)
6. Dimopoulos M, Stewart AK, Masszi Tet al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017. DOI: [10.1111/bjh.14549](https://doi.org/10.1111/bjh.14549)
7. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al.: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12:431-440, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70081-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70081-X)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Carfilzomib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 13.10 Uhr bis 14.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda
Herr Dr. Michailov
Herr Dr. Rieth
Frau Dr. Seitz

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Raviendran

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Brech
Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Frau Caldas
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Pitura
Frau Stache

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Englisch
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)/German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben den 8. Januar. Es ist also noch Zeit, Ihnen ein gutes, frohes neues Jahr zu wünschen. Herzlich willkommen zur Anhörung Carfilzomib, zweites Stellungnahmeverfahren. Wir hatten schon eine Erstbewertung, also Orphan. Jetzt haben wir die Zweitbewertung wegen Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2017.

Bevor wir in eine sachliche Diskussion treten können, muss ich leider fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Lebioda, Herr Dr. Michailov, Herr Dr. Rieth und Frau Dr. Seitz anwesend. Für Bristol-Myers ist Herr Raviendran anwesend, für Celgene sind Frau Brech und Frau MacDonald anwesend. Herrn Professor Wörmann habe ich gesehen; Frau Professor Weisel ist ebenfalls für die DGHO anwesend. Dann sind Frau Caldas und Herr Dr. Erdmann für Medac anwesend, weiter Frau Pitura und Frau Stache für Takeda sowie Herr Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa und ferner Herr Dr. Englisch und Herr Dr. Tomeczkowski für Janssen. Vom Gesicht her kenne ich Sie, aber der Name bereitet mir unvermindert Schwierigkeiten. Da müssen wir einmal eine gebräuchliche Form finden, Herr Tommy oder so ähnlich; okay. Aber heute ist es ja nicht so relevant, weil Sie ja nicht zum primär anzuhörenden pharmazeutischen Unternehmer gehören. – Also, herzlich willkommen.

Wir führen Wortprotokoll; an diesem üblichen geschäftsleitenden Hinweis hat sich in diesem Jahr ebenfalls nichts geändert. Nennen Sie deshalb bitte Ihren Namen und die entsendende Institution oder Organisation, bevor Sie das Wort ergreifen, und benutzen Sie, wenn Sie es ergreifen, bitte das Mikrofon.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Einführung geben. Ich bitte darum, dass Sie versuchen, jenseits derjenigen Punkte, die Sie ansprechen wollen, auf zwei, drei Punkte einzugehen, die für uns von gewisser Relevanz sind. Zum einen interessiert mich beim Anwendungsgebiet A, ob es eine klinische Rationale für den beobachteten unterschiedlichen Effekt bei Patienten unter 65 Jahren gegenüber Patienten über 65 Jahren gibt. Weiter ist bei der Patientengruppe B interessant, inwieweit die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der ENDEAVOR-Studie für die Nutzenbewertung bezüglich der Kritik des IQWiG geeignet sein könnten, und dies bezogen darauf, dass das IQWiG adressiert, es sei unklar, ob Bortezomib für die gesamte Studienpopulation angezeigt ist. Dann interessiert, ob und inwieweit die Weiterführung der Therapie mit Bortezomib und Dexamethason über acht Zyklen hinaus dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Das ist ein ganz zentraler Punkt für die Frage, ob und inwieweit hier ein Nutzen abzuleiten ist. Daneben steht Ihnen natürlich frei, das anzusprechen, was Sie aus Ihrer Sicht auch für wesentlich und relevant halten. – Wer möchte beginnen? – Herr Rieth, bitte.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zuallererst möchten wir Ihnen allen ein gutes und vor allem gesundes neues Jahr wünschen. Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Carfilzomib in der Behandlung des rezidivierten

und/oder refraktären multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten IQWiG-Nutzenbewertung und der dazugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht für die heutige Anhörung bedeutendsten Aspekte eingehe, möchte ich zuerst meine Kollegen vom AMGEN kurz vorstellen. Rechts von mir sitzt Frau Lebioda. Sie hat die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert. Rechts davon sitzt Herr Dr. Michailov. Beide vertreten die Abteilung Marktzugang. Links von mir sitzt Frau Dr. Seitz aus der Abteilung Medizinische Kommunikation. Mein Name ist Achim Rieth. Ich bin der Ärztliche Leiter im Bereich Hämatologie/Onkologie bei AMGEN.

Dieser Anhörung liegen die finalen Daten der beiden die Zulassung begründenden randomisierten Phase-III-Studien ASPIRE und ENDEAVOR zugrunde. In der ASPIRE-Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason untersucht. Die ENDEAVOR-Studie untersuchte die Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason im Head-to-Head-Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Bortezomib und Dexamethason. Beide Studien wurden hier schon ausführlich diskutiert.

Bereits im Juni 2016 wurde Carfilzomib anhand der Ergebnisse aus der ASPIRE-Studie bewertet. Der damals festgestellte nicht quantifizierbare Zusatznutzen wurde unter anderem aufgrund unreifer Daten zum Gesamtüberleben befristet. Der letzte Beschluss zu Carfilzomib erfolgte im Januar 2017, also vor einem Jahr, auf der Grundlage der Studie ENDEAVOR. Aufgrund der Vorteile bei Sicherheit und Lebensqualität wurde trotz der damals ebenfalls noch unreifen Überlebensdaten ein quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib sind für uns folgende Aspekte für die Bewertung unseres Arzneimittels besonders bedeutsam: erstens die in beiden Studien konsistente signifikante Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit um 21 Prozent und Verlängerung des Überlebens um nahezu acht Monate, zweitens die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, die insgesamt gute Verträglichkeit und insbesondere die erhebliche Reduktion der peripheren Neuropathie sowie drittens die Berücksichtigung der vormals bereits bewerteten ENDEAVOR-Studie in der Nutzenbewertung.

Bevor ich diese Aspekte weiter vertiefe, möchte ich ganz kurz einige Informationen zur Erkrankung rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom und zu unserem Medikament Carfilzomib geben. Nach der Primärtherapie mit oder ohne autologe Stammzelltransplantation kommt es bei Patienten mit multiplem Myelom leider fast immer zu Rückfällen der Erkrankung in immer kürzeren Abständen. Trotz zahlreicher neuer Therapieoptionen besteht auch weiterhin ein großer medizinischer Bedarf für effektivere und gleichzeitig gut verträgliche Therapiekombinationen. Carfilzomib ist ein Vertreter der Klasse der Proteasom-Inhibitoren und unterscheidet sich maßgeblich von ebenfalls zugelassenen Inhibitoren durch eine hochselektive und irreversible Hemmung der Proteasome. Dies erhöht einerseits die antitumorale Aktivität und reduziert andererseits die Inzidenz peripherer Neuopathien, zum Beispiel im Vergleich zu Bortezomib.

Nun zu den zwei randomisierten Zulassungsstudien: Bei ENDEAVOR handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die Carfilzomib im direkten Vergleich mit Bortezomib bei 929 Patienten prüfte. Überraschenderweise wurden die Ergebnisse nicht durch das IQWiG bewertet, obwohl die Studie bereits durch den G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung bewertet und dabei mit Bezug auf die damalige

Datenlage ein Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Das IQWiG führt an, dass die Eignung der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung unklar sei. Die angeführten Gründe halten wir allerdings für eine rein theoretische Diskussion, die auch aus ärztlicher Sicht nichts mit der Behandlungsrealität im Rezidiv gemein hat. Wir möchten heute nochmals hervorheben, dass eine Bewertung der Studie ENDEAVOR, wie ja bereits vor einem Jahr erfolgt, durchzuführen ist, da die Studie valide ist und die Studienpopulation, wie übrigens auch identisch in der ASPIRE-Studie, der Zielpopulation entspricht.

In aller Kürze möchte ich die bemerkenswerten Ergebnisse dieser Studie vorstellen, die durch die finalen Analysen insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben weiter verbessert wurde. Das Gesamtüberleben wurde um 7,6 Monate auf 47,6 Monate verlängert und die Überlebenschance signifikant um 21 Prozent erhöht. Die krankheitsfreie Zeit, das PFS, wurde auf 18,7 Monate verdoppelt und auch die Zeit bis zur nächsten Therapie um fast ein Jahr verlängert. Das Ansprechen und die Ansprechqualität wurden gesteigert sowie die Symptomatik und die Lebensqualität verbessert. Es kam zu einer erheblichen Minimierung des Risikos für eine periphere Neuropathie um mehr als 80 Prozent. Insgesamt war diese Zweifachkombination gut verträglich.

Neben der Zweifachkombination wurde auch die Dreifachkombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason, kurz KRd, im Rahmen der Phase-III-Studie ASPIRE untersucht. Bei ASPIRE handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason bei 792 Patienten. Wie auch bei ENDEAVOR liegen uns nun die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, die vor genau vier Wochen beim Kongress der American Society of Hematology in Atlanta erstmals öffentlich vorgestellt wurden, aber bereits im Dossier enthalten waren.

Auch in dieser Kombination zeigten sich die eindeutigen Vorteile von Carfilzomib. Das Gesamtüberleben wurde in der finalen Analyse um 7,9 Monate auf 48,3 Monate verlängert, und die Überlebenschance wurde wie bei ENDEAVOR signifikant um 21 Prozent erhöht. Die krankheitsfreie Zeit, das PFS, betrug 26,3 Monate, und auch die Zeit bis zur nächsten Behandlung wurde um mehr als ein Jahr verlängert. Das Ansprechen und die Ansprechqualität wurden gesteigert und hier auch die Symptomatik und die Lebensqualität verbessert. Insgesamt war KRd im Vergleich zur Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason gut verträglich.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens merke ich an, dass wir nicht der Einschätzung des IQWiG folgen, dass bei ASPIRE eine Effektmodifikation für das Alter vorliegt. Wie Sie unserer schriftlichen Stellungnahme entnehmen konnten, sind wir der Ansicht, dass aufgrund des explorativen Charakters der Subgruppenanalyse, fehlender Adjustierungen für Multiplizität und der hohen Anzahl durchgeführter Tests die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses bei Patienten unter bzw. über 65 Jahre hoch ist und berücksichtigt werden muss. Zudem sind die Effekte zugunsten Carfilzomibs gleichgerichtet, und es zeigt sich keine signifikante Interaktion für Patienten unter bzw. über 75 Jahre.

Auch die Studie ENDEAVOR bestätigt die Wirksamkeit von Carfilzomib in allen Altersgruppen. Es liegt daher für das Gesamtüberleben insgesamt in beiden Studien ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Die signifikante Verlängerung des Überlebens um nahezu acht Monate muss in der Bewertung berücksichtigt werden.

Schließlich möchte ich noch anführen, dass wir die im Dossier eingereichten Analysen aus beiden Studien sowohl zu den expositionszeitadjustierten Risikoschätzern für die Endpunkte zur Sicherheit als auch die dargestellten Skalen zu Symptomatik und Lebensqualität als valide betrachten. Der G-BA hatte die Analyse zur Sicherheit bereits bei der Nutzenbewertung von ENDEAVOR vor einem Jahr akzeptiert. Dennoch haben wir in unserer Stellungnahme die geforderten zusätzlichen Analysen nachgereicht, um auch der Kritik des IQWiG zu begegnen. Es zeigt sich anhand der Hazard Ratios eindeutig, dass keine signifikanten Unterschiede bei der Sicherheit bestehen, das heißt, dass kein zusätzlicher Schaden vorliegt. Dies bestätigten somit auch die bereits im Dossier dargestellten Analysen mittels Expositionszeitadjustierung.

Zudem haben wir weitere Auswertungen zu den Skalen zur Symptomatik und Lebensqualität für beide Phase-III-Studien nachgereicht, die nicht im statistischen Analyseplan zur Lebensqualität präspezifiziert waren. Auch hier zeigt sich kein Nachteil für Carfilzomib. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse wurden somit ebenfalls bestätigt.

Zusammenfassend erfüllt die Kombination aus Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Dexamethason alleine bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom die Forderungen für eine effektivere und gleichzeitig gut bzw. sogar besser verträgliche Therapiekombination. Mit den im letzten Jahr verfügbaren Endergebnissen zum Gesamtüberleben aus beiden Studien zeigt Carfilzomib unabhängig vom Kombinationspartner eine signifikante Verlängerung des Überlebens um nahezu acht Monate und eine Erhöhung der Überlebenschance um 21 Prozent. Zudem eröffnet Carfilzomib Patienten die Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit und insbesondere erheblich reduziertem Risiko für periphere Neuropathien.

Aus unserer Sicht stellt Carfilzomib einen bedeutenden Fortschritt und Gewinn für die Behandlung der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Myelom dar und hat sich in der klinischen Praxis bereits bewährt. Die Zulassungsstudien liefern erstmalig zwei konsistente finale Datensätze zum signifikant verbesserten Gesamtüberleben in derselben Patientenpopulation. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib.

Damit schließe ich und bedanke mich, dass Sie mir die Gelegenheit gegeben haben, die wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung. – Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe am Anfang erst einmal keine Frage, sondern eher eine Klarstellung. Es geht noch einmal um den Ausschluss der Studie ENDEAVOR zum Vergleich mit Bortezomib. Die Meinung in den Stellungnahmen ist ja einheitlich; das kann man konstatieren. Ich will nur sagen, dass anders, als in einigen Stellungnahmen gesagt worden ist, es keine formalistischen Gründe waren, warum wir die Studie ausgeschlossen haben, sondern durchaus inhaltliche Gründe.

Meines Erachtens muss man zwei Situationen trennen. Das eine ist die wahrscheinlich klare Versorgungssituation in Deutschland, wo Patienten Stammzelltransplantationen bekommen, wenn sie dafür geeignet sind, oder es ihnen zumindest angeboten wird, das andere ist die

Situation in einer multinationalen Studie mit ganz unterschiedlichen Versorgungssituationen; so würde ich es einmal bezeichnen.

Die Einschlusskriterien der Studie äußern sich überhaupt nicht zur Stammzelltransplantation. Man muss sich also erst einmal Gedanken machen: Was bedeutet das eigentlich für die Studie? Man muss sich dann anschauen: Was sind dann mögliche Gründe dafür, dass Patienten für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind? Wenn man sich das anschaut, sind es meistens das Alter und Komorbiditäten oder die körperliche Verfassung der Patienten. Die Baseline-Charakteristika der Studie, die Verteilung des Alters oder einfach der ECOG-Status, der zum Beispiel zu über 90 Prozent bei 0 und 1 liegt, geben es erst einmal nicht her, zu sagen, dass die Patienten definitiv nicht mehr dafür geeignet waren, ebenso, dass alle Patienten, die keine solche Transplantation erhalten hatten, auch nicht mehr dafür geeignet waren. Hinzu kommt in der vorliegenden Situation, dass der pU sich im Dossier mit keinem Wort zu dieser Problematik äußert. Das heißt, es wäre sicherlich auch hilfreich gewesen, wenn dazu etwas darin gestanden hätte.

Wenn man sich das jetzt insgesamt anschaut, könnte man zu der Einschätzung kommen, es wären gegebenenfalls Patienten dabei, die für eine Stammzelltransplantation noch geeignet gewesen wären, und wenn tatsächlich solche Patienten in einem relevanten Umfang in die Studie eingeschlossen worden sind, dann hätte dies natürlich irgendwie Auswirkungen auf die Aussagekraft der Studie gehabt. Somit sind es zusammenfassend eben inhaltliche Gründe, die nachher zu dem Ausschluss der Studie geführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich richte die Frage zu dieser Anmerkung von Herrn Vervölgyi an die DGHO: Herr Professor Wörmann oder Frau Professor Weisel, Sie haben in Übereinstimmung mit anderen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Studie herangezogen werden sollte. Sie sagen, die Studienpopulation ist geeignet; die Prüfung der Eignung für die Stammzelltherapie erfolgt in der Primärtherapie. Sie sagen auch, dass die fehlende Terminierung des Bortezomib-Arms zur Aufwertung des Standardarms führt; ansonsten sei kein valider Kopf-an-Kopf-Vergleich möglich. Sowohl klinisch als auch wissenschaftlich sei daher die Wahl des Standardarms begründet. Dann bringen Sie vor – das ist aber eher eine Frage, die die Bewertung angeht –, dass die Rate peripherer Neuropathien im Carfilzomib-Arm deutlich niedriger sei, damit Gewinn für die Patienten.

Vielleicht könnten Sie sich noch einmal zu dieser ENDEAVOR-Studie äußern, die wir beim letzten Mal angeschaut haben, ganz klar als G-BA angeschaut haben, was natürlich nicht präjudizierend für das IQWiG ist. Dann interessieren mich noch einmal zwei, drei Takte, bezogen auf das Anwendungsgebiet A, altersabhängige Subgruppenbildung. Sie sagen, Sie haben ein mittleres Erkrankungsalter von 73. Deshalb ist dieser Cut, der da gezogen wird, relativ problematisch. Das sind die zwei Fragen, die für mich zunächst einmal von Bedeutung sind. – Wer macht das? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für das sorgfältige Durchlesen der Stellungnahme, sodass auch wörtliche Formulierungen wahrgenommen worden sind. Ich fange gerade damit an, um die Spitze herauszunehmen: Das Wort „formalistisch“ kam bei uns heraus, weil wir der Überzeugung sind, dass in der Zweitlinientherapie die autologe Stammzelltransplantation weitestgehend keine Rolle mehr spielt und dass all die Patienten, die in solch eine Studie hineingebracht werden, wobei nicht klar ist, was dabei am Ende

herauskommt, die Chance einer autologen Transplantation mit Überlebenszeitverlängerung vorher wahrgenommen hätten.

Dieser Standard ist nicht in Deutschland oder für uns etabliert worden. Die Zahlen sind so, dass weit weniger als 5 Prozent der Patienten in Zweitlinie noch autolog transplantiert werden. Wir können also durchaus davon ausgehen, dass der Stand so solide ist, dass dann, wenn ein Patient geeignet ist – die Kriterien sind genau diejenigen, die Sie aufgezählt haben –, er in der Erstlinientherapie autolog transplantiert wird, weil dafür spricht – jetzt gerade haben wir eine neue randomisierte Studie auch mit den neuen Medikamenten –, dass eine autologe Transplantation als Erstlinientherapie eine Überlebenszeitverlängerung bewirkt.

Das sind weitestgehend Daten zum Beispiel aus Frankreich, gute randomisierte Studien, zum Teil aus Italien, also nicht nur aus Deutschland. Deswegen glaube ich, dass wir sagen dürfen: Das kommt uns zwar etwas formalistisch vor; aber wir glauben, dass die Länder, die an der Studie ENDEAVOR teilgenommen haben, diesen Standard auch haben, also nicht Patienten in eine Studie zu Carfilzomib eingeschlossen hätten, wenn noch die Chance der Überlebenszeitverlängerung durch die autologe Transplantation bestanden hätte, wobei wir kritisch sagen müssen, dass für ausreichend gute Patientenzahlen eben nicht belegt worden ist, dass eine späte autologe Transplantation dieselbe Überlebenszeitverlängerung bewirken würde. Deswegen glauben wir sagen zu dürfen, dass wir damals auch so argumentiert haben: Das ist für uns eine valide Studie, weil der Standard dem entspricht, was international inzwischen und dann eben auch in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt akzeptiert ist, und das hat sich seit der ersten Anhörung nicht geändert. Deswegen ist unser Gefühl, dass ENDEAVOR eine solide Studie ist, und deswegen halten wir es auch für leitlinienrelevant.

Der zweite Punkt, den Sie kurz ansprachen, betraf die Bortezomib-Erhaltungstherapie. Es gab eine große Studie, 2012 publiziert, Peter Sonnefeld als erster Autor, eine weitgehend in Europa durchgeführte Studie, wobei herauskam, dass eine Bortezomib-Therapie dann mit Bortezomib-Erhaltungstherapie dort inzwischen ebenfalls zu einer Überlebenszeitverlängerung geführt hat. Das hat dazu geführt, dass Leute Bortezomib als Erhaltungstherapie machen. Ich persönlich war immer ziemlich zurückhaltend, andere waren etwas großzügiger. Aber es gibt Daten, dass das möglich ist.

Nachträglich gesehen, halte ich es für gut, dass es gemacht worden ist; denn wenn wir jetzt hier stünden und wir nach acht Mal Bortezomib aufgehört und das gegen Carfilzomib verlängert hätten, dann hätten wir gedacht, der Bortezomib-Arm ist schlechter als international möglich. Dann hätten wir gesagt, die Erhaltungstherapie fehlt, und hätten gedacht, der Vorteil sei nur deswegen da, weil jemand nach acht Mal aufgehört hat und die Erhaltungstherapie nicht gemacht hat. Jetzt ist es so durchgeführt worden, wie es nach dieser von Herrn Sonnefeld als Erstautor zum ersten Mal publizierten Studie durchgeführt worden war, wie es korrekt war, mit Daten belegt war, und man hat damit, wie wir auch geschrieben haben, den Arm so dargestellt, aber aufgewertet gegenüber einer kürzeren Bortezomib-Therapie. In einem nachträglichen Vergleich hat es sich noch einmal bestätigt: Wir hätten Schwierigkeiten, die Studie so zu akzeptieren, wie sie ist, wenn wir den Vergleichsarm als unterwertig eingestuft hätten.

Das dritte Thema ist die Altersgrenze. Das haben wir hier nun schon relativ oft gesagt. 65 fällt uns schwer; wir richten uns nicht danach. Wir diskutieren deshalb trotzdem immer wieder, weil viele Studien zur autologen Transplantation 65 als Alter eingeschlossen hatten.

Wir wissen aber genauso gut, dass wir extrem fitte 67-Jährige haben, die wir dann trotzdem mit allen guten Argumenten behandeln. Jetzt haben wir gesehen, dass man bei 70- oder 75-Jährigen – das ist inzwischen auch publiziert, Stewart als Erstautor – dann, wenn man dort den Cut anders setzt, den Unterschied nicht sieht. Wir sehen es auch in allen anderen Studien nicht bei 65. Deswegen fällt uns der Gedanke schwer, dass Carfilzomib aus dieser Meinung herausfällt. Deswegen fällt es uns schwer, jetzt hier 65 zu akzeptieren.

Deswegen haben wir die drei Punkte jeweils für valide gehalten. Das wären die Argumente, nicht wesentlich anders als in der ersten Studie. Insgesamt ist es heute schwierig, bei multiplem Myelom eine Studie zu finden, die eine Überlebenszeitverlängerung macht, weil dies durch die vielen Möglichkeiten von Postprogressionstherapien, die die Überlebenszeit ebenfalls verlängern, fast nicht mehr möglich ist. Wenn jetzt eine Studie da ist, die in der Zweitlinientherapie einen Überlebensvorteil zeigt, dann ist das valide, und obendrein gibt es auch noch den Vorteil für die Lebensqualität. Wir halten Carfilzomib für eine deutliche Verbesserung des bisherigen Standards. – Sie haben an der Studie teilgenommen, Sie dürfen mich korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Ich möchte Ihnen sehr gerne voll zustimmen. Ich darf vielleicht noch ergänzen, dass auch die ESMO-Guidelines genau diesen Standard setzen, die Transplantation all den Patienten in der Erstbehandlung anzubieten, die sich dafür eignen. Gerade der ESMO-Bereich hat maßgeblich zur Studienrekrutierung beigetragen.

Wichtig ist sicherlich auch, dass wir bisher nie einen Anhalt dafür hatten, dass Patienten, die in der ersten Linie eine Stammzelltransplantation erhalten haben, und solche, die das nicht hatten, in den nachfolgenden Linien eine andere Effektivität oder ein anderes Outcome zeigen. Die Populationen haben sich nie signifikant different verhalten, wenn man das hinsichtlich Komorbiditäten und anderer Einflüsse adjustiert, die natürlich dann immer für diese ältere Population gelten, die nicht stammzelltransplantiert waren. Selbst wenn es ein Bias gegeben hätte, den ich für sehr theoretisch halte, weil auch die US-amerikanischen Kollegen nach gleichem Standard vorgehen, also alle einschließenden Länder nach gleichem Standard vorgehen, gibt es insofern bisher keinen Hinweis, dass sich das irgendwie hätte auswirken können. Insofern muss ich sagen: Auch ich halte diese Population ebenfalls aus der klinischen Mitte heraus für absolut valide; ich denke, die ENDEAVOR-Studie ist eine der schönsten Studien, die wir hatten. Wir haben ja dieses breite Armamentarium. Wir vermissen diese Kopf-an-Kopf-Vergleiche oft. Wir vergleichen oft drei gegen zwei oder Erhaltung versus keine Erhaltung. Hier gibt es eine saubere Kopf-an-Kopf-Studie, die wir als Ärzte sehr unterstützen, die unserer Meinung nach wissenschaftlich äußerst sauber durchgeführt wurde.

Zum Alter möchte ich Sie auch noch einmal unterstützen. Ich denke, wir alle – wir haben beim Myelom so viele Möglichkeiten – wünschen uns jetzt Subgruppen, die wir identifizieren. Aber ich glaube, diese Abstufung ist nicht glücklich, weil uns nun gerade die einzelnen Therapeutika erlauben, hier anhand von Komorbiditäten, biologischem Alter, Neuropathie vorzugehen, und weil hier eine reine Altersgrenze aus der klinischen Sichtweise eher unglücklich erscheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen! – Wer möchte? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu der Bortezomib-Erhaltungstherapie. Erst einmal ist es ja so: Gemäß Fachinformation sind tatsächlich acht Zyklen zugelassen; die Zulassung ist da also eindeutig. Jetzt haben Sie, Herr Wörmann, gesagt, dass manche Kollegen das machen, manche machen es nicht. Können Sie denn einschätzen, wie üblich diese Herangehensweise in Deutschland ist, über acht Zyklen hinauszugehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Wir haben ja beim Myelom gelernt, dass die kontinuierlichen Therapien allesamt einen Vorteil haben. Wenn Sie zum Beispiel die zwei Standardtherapien vergleichen – Lenalidomid mit Dexamethason im Rezidiv und Bortezomib mit Dexamethason –, dann sehen Sie, dass die kontinuierliche Therapie in der Regel von den Endpunkten her immer einen Vorteil hatte.

Das andere ist, dass wir gelernt haben, dass kumulative Dosen bei der Proteasom-Inhibition eine ganz große Rolle spielen. Das wurde bei der Bortezomib-basierten Erstbehandlung gezeigt. Je höher die kumulativ erreichte Dosis ist, umso besser ist das Outcome des Patienten, sodass man in der klinischen Praxis nicht immer nach acht Zyklen aufhört, ohne dass man es muss. Wenn der Patient davon profitiert, wenn er keine Nebenwirkungen hat –
– Die Neuropathie ist das, was Sie bei Bortezomib immer limitiert. Wenn er sie aber nicht hat, wenn es dem Patienten gut geht, dann wird in der klinischen Praxis oft weitergemacht. Prozentual kann ich es Ihnen nicht nennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich dazu kurz ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Moment hat sich die Applikation von Bortezomib geändert, in die Erstlinientherapie hinein. Deswegen ist die Frage der Erhaltungstherapie heute nicht mehr so relevant. Weil es so viel besser verträglich als Chemotherapie ist und in der Erstlinientherapie die Zulassung dafür inzwischen da ist, kommt danach für viele Patienten die autologe Transplantation. Deswegen ist die Antwort, wenn Sie mich heute fragen, wie viele Leute Bortezomib bekommen, anders, weil wir es heute anders einsetzen, und da die Daten für die Lenalidomid-Erhaltungstherapie so viel stärker sind, wenn wir mit der Zweitlinientherapie arbeiten, ist das heute eher das Bild, das wir bei den Patienten sehen.

Das hilft Ihnen jetzt leider nicht, aber die Studie – Es geht im Moment beim multiplen Myelom sehr schnell weiter. Aber viele von uns – so schreiben wir es im Moment auch hinein; das ist für uns gerade aktuell – setzen Bortezomib in Zukunft in der Erstlinientherapie ein und tun es jetzt schon, weil es dort besser verträglich und wirksamer ist als Standardchemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, konkrete Antwort: Quantifizierung nicht möglich. Zweiter Beitrag hilft nicht, für Herrn Vervölgyi aber gut zu hören, Herr Wörmann.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch schön. – Dann gehen wir jetzt weiter. – Frau Müller, Frau Robert.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die DGHO; es geht um eine Konkretisierung. Sie haben ja eben zur Stammzelltransplantation klar gesagt, dass die Entscheidung a) in der Erstlinie fällt, zumindest bisher noch, und b) für die Stammzelltransplantation in der Zweitlinie bisher auch kein Overall Survival belegt ist. Meine Frage: Bilden diese Raten – das heißt, ungefähr 60 Prozent sind bereits transplantiert, 40 Prozent nicht – irgendwie die Versorgungsrealität derjenigen ab, die geeignet und nicht geeignet sind?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage das, was Frau Weisel dazu schon nonverbal deutlich macht: Das entspricht weiter den Zahlen, die wir dazu haben. Ganz kurz, damit kein falscher Eindruck entsteht: Die autologe Stammzelltransplantation wird auch in den nächsten Jahren weiter Standard in der Erstlinientherapie sein, weil gerade jetzt eine Studie mit einem neuen Induktionspräparat – – Die Frage ist: Sind die neuen Präparate vielleicht sogar besser als die autologe Transplantation? Es ist nicht so: Autolog gewinnt weiterhin. Deswegen wird die autologe Stammzelltransplantation in der ersten Linie weiter der Standard bleiben, zumindest für die nächsten Jahre.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Wenn ich kurz ergänzen darf: Wenn Sie das Alter der eingeschlossenen Population und die Vortherapien sehen, bildet es ganz klar den Standard ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Ich möchte auf zwei Punkte noch einmal näher eingehen. Der erste betrifft die Dosierung von Bortezomib über die acht Zyklen hinaus. Jetzt haben Sie gerade gesagt, dass das auf jeden Fall mittlerweile so Standard ist, dass das zu einer Aufwertung des Standardarmes führt, dass es kein valider Kopf-an-Kopf-Vergleich wäre, hätte man das nicht so gemacht, und dass das somit das Verzerrungspotenzial sehr erhöht. Jetzt haben wir aber noch die zweite Studie beim Wirkstoff Daratumumab; das ist die CASTOR-Studie. Dort wurde das Bortezomib-Regime ganz normal zulassungskonform gemacht. Das heißt, es würde im Umkehrschluss bedeuten, dass die Studie definitiv so nicht korrekt durchgeführt worden ist. Wenn man das Ganze zudem noch vor dem Hintergrund der Neuropathien sieht, die häufig erst nach den acht Zyklen auftreten, ist es durchaus sehr kritisch zu beurteilen, dass das Bortezomib über die acht Zyklen hinaus gegeben wurde, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die ENDEAVOR-Studie hat das Bortezomib sehr eng an der Toxizität terminiert. Sie sehen das auch in der Studie bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten: Patienten wurden wesentlich kürzer behandelt als die Patienten im Carfilzomib-Arm. Der Grund war eben die Toxizität.

Die Studienvorgaben waren: Wir hatten sehr viele Patienten in dieser Studie, man musste monatlich einen Neuropathie-Fragebogen ausfüllen lassen und eine neurologische Untersuchung am Patienten durchführen. Das war sehr aufwendig zu dokumentieren,

sodass die Patienten ganz eng überwacht wurden und entsprechend der Toxizität die Therapie dann adjustiert oder beendet wurde. Dies spiegelt auch die Auswertung wider. Das heißt, es wurde toxizitätsadaptiert vorgegangen. Insofern ist das valide.

Wenn Sie eine Studie planen, ist immer die Frage: Macht man den Standardarm nach der Zulassung oder macht man ihn nach dem vielleicht davon abweichenden Standard in der „Real World“? Ich denke, diese Entscheidung kann ich für beide Studien nicht kommentieren. Ich halte aber das Adaptieren an ein kontinuierliches Therapieprinzip, an ein toxizitätsadaptiertes Prinzip, insbesondere dann, wenn diese Haupttoxizität in der Studie so eng monitoriert wird, für absolut valide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet? – Herr Wörmann, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Ergänzung, damit jetzt kein falscher Eindruck entsteht. Wenn jetzt der Eindruck entsteht, dass es, wenn Bortezomib-Erhaltungstherapie gemacht wird, egal sei, wie es läuft und ob Neuropathien auftreten oder nicht, dann nehme ich das ziemlich persönlich.

Wenn Sie die Aufstellungsmöglichkeiten für Bortezomib angucken, dann ist diese Neuropathie heute der zentrale Punkt, weil das derjenige Punkt ist, den wir am wenigsten messen können. Wir können Neutropenie messen, Thrombozytopenie, wir bekommen natürlich Thrombosen heraus. Das ist etwas, was extrem davon abhängig ist, dass der Patient mit einem kommuniziert, und deshalb bekommen sie, wie Frau Weisel gesagt hat, die Bögen dazu schon an die Hand. Selbstverständlich wird Erhaltungstherapie nicht bis zum Rezidiv gemacht, egal, wie es dem Patienten geht, sondern beim Zeichen von Neuropathie wird aufgehört. Das bekommt man anhand der Bögen heraus, wie aufgehört wird, wenn das so ist. Das heißt, der Eindruck, dass es sozusagen unethisch sei, das zu machen, weil das Neuropathierisiko so hoch ist, trägt. Wir haben keinen Parameter, um vorherzusehen, welcher von den dortigen Patienten Neuropathie bekommt. Es gibt Patienten, die lange Zeit Bortezomib bekommen und überhaupt keinerlei Anzeichen von Neuropathie haben, und andere, die sehr schnell darauf reagieren. Das ist aber ein hochsensibler Punkt in dem Monitoring der Patienten. Deswegen glaube ich, dass es ethisch korrekt ist, das zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe zur Erhaltungstherapie auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn ich mich recht entsinne, war sie ja durchaus durch die Neurotoxizität limitiert. Wie lange haben denn die Patienten tatsächlich im Durchschnitt Bortezomib bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Im Median haben die Patienten im Bortezomib-Arm acht Zyklen erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt eigentlich etwas anderes fragen. Ich weiß nicht, ob hier noch Fragebedarf besteht. – Ja, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp dann dazu.

Frau Dr. Holtkamp: Die Vertreter von Janssen Cilag sind ja da. – Was meinen Sie denn zu dieser Fragestellung?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen): Es wurde richtig erwähnt, dass im Median in der ENDEAVOR-Studie acht Zyklen gegeben wurden. Das war in der CASTOR-Studie etwas niedriger. Wenn man sich die Abbruchraten anguckt, dann stellt man fest, dass sie in der ENDEAVOR-Studie ungefähr doppelt so hoch sind. Das liegt bei 20 Prozent aufgrund von unerwünschten Ereignissen, in der CASTOR-Studie bei 9 Prozent. – Das kann ich nur dazu sagen. Reicht das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Auf jeden Fall sind Sie so einverstanden mit dem Einsatz sowohl in der einen als auch in der anderen Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ob er damit einverstanden ist, ist meines Erachtens nicht der fragliche Punkt.

Frau Dr. Holtkamp: Fachlich wäre das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen Sie nicht beantworten. Sie können auch auf die Zulassung verweisen, und dann ist es gut.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen): Wir haben das zulassungskonform gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Ich möchte hier kurz einwerfen, dass die US-Zulassung bei Bortezomib keine Beschränkung auf acht Zyklen hat und dies eine multinationale Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert. – Ach so. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt auf ein anderes Thema kommen, wenn es so weit ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Ich will zwei Punkte kurz ansprechen, die das IQWiG in der ASPIRE-Studie kritisiert hat. Sie haben mit der Stellungnahme Daten für beide Punkte nachgereicht. Aber ich möchte einfach noch einmal fragen: Was war der Grund, dass Sie bei den Lebensqualitäts- und Morbiditätsfragebögen jeweils nur bestimmte Skalen ausgewertet haben? Sie haben das ja auch so geplant. Vielleicht sagen Sie noch ein paar Worte dazu, weil das auch vom IQWiG kritisiert wurde, zu welchem Zeitpunkt Ihnen die Ergebnisse bereits vorlagen.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Nebenwirkungen. Dazu haben Sie jetzt Time-to-Event-Analysen nachgereicht, wie das IQWiG das auch gerne sehen wollte, wenn ich das richtig verstanden habe. Aber meine Frage ist einfach noch einmal: Was war der Grund für Sie, dass Sie hier die Inzidenzdichtequotienten berechnet haben? Es wäre schön, wenn Sie dazu auch noch ein paar Worte sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Wie Sie schon erwähnt haben, waren die Analysen so präspezifiziert und gingen auch so in die vorangegangenen Nutzenbewertungen ein.

Gründe, bei der Symptomatik nicht alles dahin gehend auszuwerten, basierten unter anderem auf den CRAB-Kriterien. Zum Beispiel kann Schmerz ein Zeichen für Knochenläsionen sein, ebenso Fatigue zum Beispiel für Anämie. Da hat man sich entschieden, sich bei der Symptomatik auf diese Skalen zu fokussieren. Bei der Lebensqualität war als primärer Endpunkt Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität klar definiert, da es sich hierbei um eine globale Skala handelt, die unabhängig von Funktion und Symptomatik ist. Daher wurden alle primär geplanten Analysen darauf gepowert. Die fehlenden Skalen emotionale Funktion, kognitive und soziale Funktion hängen nicht primär mit der Behandlung zusammen, sondern können auch durch das Krankheitsbild per se beeinflusst werden. Ziel der Studie war es, die Lebensqualität unter Behandlung zu messen, also die Auswirkung der Behandlung an sich auf die Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Verstehe ich das richtig? Sie haben versucht, vorab eine Art Related ... (akustisch unverständlich) Beurteilung zur Therapie zu machen und nicht zur Erkrankung an sich, oder? Ich wundere mich ein wenig, weil die Lebensqualität ja eigentlich üblicherweise meinem Verständnis nach alle Bereiche umfasst, unabhängig davon, wodurch sie beeinflusst sind. Das ist in dem Sinne keine Nebenwirkungserfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Gerne übernehme ich diese Frage. Gerade bei der Lebensqualität ist es so, dass man sich natürlich überlegt, welche Effekte durch die Therapie zustande kommen könnten und wo tatsächlich positive Effekte einer Therapie zu erwarten sind. Deswegen gibt es ja auch die Präspezifizierung. Würde man dann keine präspezifizierten Analysen haben, würden alle als Post-hoc angesehen. Man sagte dann: Das sind zum Teil Ergebnisse, bei denen man sich eben das herausgesucht hat, was gut aussieht. Deswegen macht man sich in der Regel, wenn man sich bestimmte Bereiche anschaut, eigentlich immer im Vorfeld Gedanken, was die Hypothese dahinter ist und wo man positive Effekte durch die Therapie erwarten kann, und untersucht sozusagen auch genau diese Endpunkte. Also, das ist letzten Endes ein Standardvorgehen, um dort tatsächlich auch wissenschaftlich sauber zu bleiben.

Ich möchte hier trotzdem eine Sache betonen: Wir haben bei der Lebensqualität gerade hier bei diesen Skalen eine sehr besondere Situation. Wir haben einmal natürlich den QLQ-C30-Bogen, und das ist ein Standardbogen, ein validierter Bogen. Das ist zwar ein generischer Bogen; aber da wird auch in dem Manual beschrieben, dass man vor allem auf den Gesamtgesundheitszustand gucken sollte. Gerade bei diesem Gesamtgesundheitszustand, der letzten Endes die Lebensqualität am umfassendsten erfasst, weil er nicht auf einzelne Domänen abzielt, sondern wirklich den Gesamtzustand des Patienten beschreibt, sieht man positive Effekte in beiden Studien, und zwar deutlich positiv. Ich möchte es noch einmal betonen: In diesen zwei Studien sind über 1.700 Patienten getestet worden, und in beiden Studien sieht man konsistente Ergebnisse mit dem entsprechenden Hazard Ratio. Das ist

wirklich ein beeindruckender Effekt. Das sieht man eigentlich bei anderen Therapieoptionen im Bereich des multiplen Myeloms selten. Das möchte ich einfach nur noch einmal gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi. – Ich will das, was Sie zur Präspezifizierung sagen, nicht kritisieren. Bezogen auf bestimmte Endpunkte ist das sicherlich auch richtig. Wenn man jetzt hört, wir haben bei der Emotionalität weder positive noch negative Auswirkungen erwartet und es deshalb entsprechend nicht gepowert, dann kann man das ja so hinnehmen. Es mag sogar so sein, dass es da über das allgemeine Krankheitsgeschehen hinaus keine positiven Effekte durch diesen Wirkstoff gibt. Rein theoretisch könnte es aber negative Effekte geben, und deshalb sind wir immer etwas sensibel, wenn uns die Bewertungsarbeit abgenommen wird, obgleich wir uns hier nicht über Unterbelastung zu beschweren brauchen. Aber wir haben eben doch gerne ein komplettes Bild. – Aber ich wollte Ihnen, Herr Vervölgyi, nicht vorgreifen.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber eigentlich wollte ich genau das auch sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatte ich doch fast schon geahnt.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist eigentlich tatsächlich auch für den QLQ-C30 üblich, alle bis dahin auszuwerten. Von daher wäre das schon sinnvoll, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Robert und dann Herr Kuhn, bitte.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Darf ich noch kurz darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber sicher doch.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Das ist genau der Grund, wieso wir dann in der Stellungnahme alle Analysen dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Robert und Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich übernehme kurz. Wir möchten nur darauf hinweisen, dass die Begründung ja auch nicht ganz kohärent ist. Sie haben andere Endpunkte, die im Statistic Analysis Plan nicht präspezifiziert waren, beispielsweise „time to next treatment“, auch im Dossier dargestellt. Insofern haben wir uns dann schon gewundert, warum die Präspezifizierung jetzt ein Argument ist, bestimmte Lebensqualitätsskalen nicht darzustellen.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Eine kurze Antwort darauf: Das liegt daran, weil „time to next treatment“ eigentlich ein Endpunkt ist, der in letzter Zeit groß in die Diskussion gekommen ist. Wir haben dort die Relevanz gesehen, ihn darzustellen. Wir haben wirklich die anderen Skalen, was die Lebensqualität betrifft, als explorativ definiert, und dementsprechend sahen wir diese Notwendigkeit dort nicht. Aber es ist alles in der Stellungnahme dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Robert noch? – Ja, bitte.

Frau Robert: Ich muss noch einmal auf die Dosierung von Bortezomib zurückkommen. Ich bin mit der Antwort noch nicht so ganz zufrieden. Sie sind jetzt sehr stark auf die Problematik bezüglich der Neuropathien und darauf eingegangen, dass Sie es durchaus als ethisch

vertretbar ansehen, dass das so gemacht wurde. Ich möchte aber noch einmal hervorheben, dass wir jetzt eine Studie haben, in der das zulassungskonform gemacht wurde, und eine Studie, in der das nicht zulassungskonform gemacht wurde. Welches von beiden ist denn jetzt Ihrer Meinung nach das Richtige? Es können ja nicht beide richtig gemacht haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich gibt es im Leben manchmal mehr als eine Sache, die richtig ist. Wenn Sie sich die Überlebenszeit – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seit wann das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Direkt nach dem AMNOG, glaube ich, ist das so eingeführt worden.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Da war ich wahrscheinlich noch dabei, das AMNOG zu lesen, Herr Wörmann. – Okay. Also, das ist der erste Treffer Wörmann dieses Jahr.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Rache folgt aber auf dem Fuße. – Okay, weiter.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube wirklich, dass beide Sachen möglich sind, weil wir uns in der Praxis so verhalten und durchaus Sorge haben, dass Bortezomib-Erhaltungstherapie zu viel Toxizität macht. Deshalb überlegen es sich bei uns die einzelnen Ärzte. Wir haben es als Kann-Formulierung: Erhaltungstherapie kann gemacht werden. Wir sehen ganz praktisch, dass Patienten mit hohen Risikofaktoren – inzwischen molekular, also zytogenetisch definiert – sehr viel häufiger Bortezomib-Erhaltungstherapie bekommen als die anderen, die zum Beispiel in kompletter Remission sind.

Der entscheidende Punkt ist meines Erachtens ein völlig anderer. Wenn Sie sich die Überlebenskurven der beiden aktuellen Studien angucken, sowohl die publizierten als auch die im Dossier, so gehen die Kurven bereits ganz am Anfang auseinander. Das heißt, für die Bewertung hier, so meine ich, ist die Bortezomib-Erhaltungstherapie nicht der relevante Punkt. Ich halte es für gut, dass es so gemacht worden ist, weil es der Realität entspricht. Es gibt eben die Möglichkeit, so wie es in der Zulassung steht, dass man damit aufhört, aber genauso, dass man weitermacht. Aber wenn Sie sich die gut abgebildeten Überlebenskurven ansehen, die inzwischen auch auf dem ASH publiziert wurden, dann sehen Sie, dass sie bereits nach den ersten drei Monaten zugunsten von Carfilzomib auseinandergehen. Der entscheidende Punkt scheint also nicht die Erhaltenstherapie zu sein – das kann man sogar in beiden Gruppen sehen –, sondern sie gehen wirklich von vornherein auseinander. Carfilzomib scheint etwas effektiver zu sein, was das Überleben angeht, und das ist konsistent, durchgehend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich hatte das hier eben richtig verstanden, jetzt jenseits der Frage von acht Zyklen, der Median liegt ohnehin bei acht Zyklen? Da sind ein paar dabei, die darüber liegen, einige liegen darunter; aber wir sind jetzt nicht in irgendeinem Wölkchen von Phantasiewelten.

Ihre Aussage, Herr Wörmann, möchte ich relativieren, damit sie auch protokollgerecht ist: Die Welt ist nicht nur schwarz oder weiß, sondern manchmal auch grau. – Das passt wahrscheinlich auch, nicht? – Okay. – Jetzt haben wir Frau Müller. – Frau Müller! – Sie ist jetzt völlig irritiert.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Frau Dr. Müller: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist der Zweck der heutigen Veranstaltung, damit wir so richtig freudig ins neue Jahr kommen.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich nur noch einmal nachfragen, weil ich vorhin auch den pharmazeutischen Unternehmer nach der Safety-Auswertung gefragt habe, ob Sie dazu, warum Sie das gewählt haben, noch ein paar Worte sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Sehr gerne. – Tatsächlich ist es so, dass wir schon zwei Verfahren zu dieser Substanz hatten. Wir haben natürlich auch die Bewertung des G-BA genau gelesen, haben dort das Amendment zu ENDEAVOR noch einmal gelesen, wo uns dann auch Recht gegeben wurde, dass wir im Nachgang die expositionsadjustierten Analysen präsentiert hatten. Das haben wir natürlich jetzt in diesem Dossier entsprechend so gemacht. Wir haben die expositionsadjustierten Analysen gemacht, weil wir auch der Meinung sind, dass man wirklich beide Substanzen über den Gesamtzeitraum betrachten muss und man natürlich, sofern die Expositionszeiten sehr stark differieren, was bei beiden Substanzen der Fall ist, entsprechend adjustieren muss, um da zu einer validen Aussage zu kommen. Das war auch das, was wir im Dossier dann gemacht haben. Wir haben jedoch die Kritik des IQWiG gesehen, und deswegen haben wir dementsprechend die geforderten Analysen und auch die Hazard Ratios für beide Studien in der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind also, kurz gesagt, der irrümlichen Annahme unterlegen, dass, wenn der G-BA sich einmal zu einer bestimmten Methodik und Anerkennung einer Methodik durchgerungen hätte, dies auch für die Zukunft und für Bewertungen des IQWiG Geltung haben könnte? Das war es doch, was Sie gesagt haben? – Herr Vervölgyi dazu, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, ich will da auf die methodische Weiterentwicklung hinweisen. Nein, es ist so, dass die Inzidenzdichteverhältnisse tatsächlich nur bei sehr geringen Ereigniszahlen noch valide sind. Wir sind meines Erachtens bei den Endpunkten, die wir hier ansehen, jenseits davon. Von daher sind sie tatsächlich nicht valide und können so nicht herangezogen werden.

Ich habe noch eine Nachfrage zu den Nachreichungen zu den unerwünschten Ereignissen, nach denen Frau Müller gerade fragte, und zwar zu spezifischen unerwünschten Ereignissen. Es ist so, dass Sie keine spezifischen unerwünschten Ereignisse, basierend auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, nachgeliefert haben, sondern nur zu solchen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die gleichzeitig das Kriterium CTCAE ≥ 3 erfüllen. Dazu möchte ich gerne nachfragen, wie Sie dazu kommen, weil das eigentlich eher unüblich ist, zumindest in den letzten Verfahren etc. Es fehlen gleichzeitig auch die SOC.

Zum einen war das die PT-SOC zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die SOC zu den CTCAE ≥ 3 . Zudem fehlen sämtliche Subgruppenanalysen zu den unerwünschten Ereignissen. Es wäre schön, wenn Sie dazu kurz etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Lebioda, bitte.

Frau Lebioda (AMGEN): Bei der Subgruppenanalyse habe ich eine Rückfrage, welche Analysen da fehlen, weil wir die Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse im Dossier eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Subgruppenanalysen beziehen sich ja auf die Inzidenzdichteverhältnisse, nicht auf die Überlebenszeitanalysen. Das wäre das, was uns fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Hierzu kann ich sagen, dass wir sie nach Ihrer Kritik noch einmal betrachtet haben. Hier stellen wir fest, dass keine Interaktionen bei den Subgruppenanalysen zur Sicherheit auftreten, wenn man das Hazard Ratio verwendet. – Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse größer Grad 3 haben wir uns dafür entschieden, die Ereignisse \geq Grad 3 zu untersuchen, weil diese eine ärztliche Intervention erfordern. Das hatten wir auch in den vorangegangenen Verfahren so gemacht. – Die anderen unerwünschten Ereignisse, die Sie gerade erwähnt haben, sind alle im klinischen Studienbericht mit den Inzidenzen dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber es sind keine Hazard Ratios dargestellt. Die hohen Raten sind in der Situation, in der wir uns hier mit den unterschiedlichen Wirkungszeiten befinden, nicht heranziehbar.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich kann, um ehrlich zu sein, noch nicht so richtig verstehen, worauf Sie hinauswollen. Tatsächlich ist es so, dass wir selbstverständlich unterschiedliche Analysearten präsentiert haben. Aus meiner Sicht ist es so: Wir haben auch die Risk Ratios präsentiert, wir haben die adjustierten Raten präsentiert, die aus meiner Sicht nach wie vor die validesten sind, unabhängig davon, ob Sie das für eine Weiterentwicklung halten, dass man dann sozusagen die Kaplan-Meier-Analysen bzw. die Hazard Ratios darstellt. Diese haben wir aber trotzdem jetzt in der Stellungnahme für diejenigen Events nachgereicht, die wir für relevant halten. Wir haben uns die Subgruppen angeschaut, und wenn es keine Interaktionen gab, dann haben wir natürlich entsprechend nichts dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie meinten gerade die, die Sie für relevant halten. Das ist natürlich, mit Verlaub, die Sache der Bewertung. Es wäre schon gut, da ein vollständiges Bild zu haben, um eben auch unerwünschte Ereignisse adäquat auswählen zu können. Die zeitadjustierten Werte sind natürlich nur dann verwertbar, wenn man auch ein adäquates Effektmaß dazu

berechnen könnte. Da das aber nicht der Fall ist, ist das Zurückgreifen auf die Überlebenszeitanalysen natürlich gerade der methodische Stand der Dinge. Das sind auch diejenigen Analysen, die wir dann für die Bewertung benötigen würden. Hinzu kommt noch, dass diese Überlappung von SUE und schweren UE, das heißt, SUE, die gleichzeitig CTCAE ≥ 3 sind, eigentlich nicht die übliche Herangehensweise ist. Das mutet erst einmal merkwürdig an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Ich glaube, über die Herangehensweise, was bei der Sicherheit üblich ist, kann man sich streiten. Wir haben Analysen in Hülle und Fülle im Dossier bereits dargestellt. Wir haben jetzt die Nachberechnung gemacht, basierend auch auf den Preferred Terms bei den besonderen unerwünschten Ereignissen. Warum jetzt die SOC, um Aussagen zur Sicherheit zu treffen, noch relevant sind, ist für uns nicht ganz nachvollziehbar. Wir haben die unerwünschten Ereignisse insgesamt, wir haben die unerwünschten Ereignisse Grad ≥ 3 , wir haben die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse usw. Daher: Für uns gibt es sehr wohl Aufschluss über die Sicherheit. Auch dann, wenn man in die einzelnen Ereignisse geht, wird die Inzidenz so gering, dass die Frage ist, ob man mit Ereignisschätzern oder Hazard Ratios überhaupt noch valide Aussagen treffen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, die SOC's kommen bei uns in die Dossieranforderungen mit hinein. Insofern hat Herr Vervölgyi recht. Wir wollen sie in Zukunft sehen, schreiben sie auch hinein; das hat bislang noch nicht darin gestanden. Okay, Haken dran. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Mir geht es auch um die Nebenwirkungen. Das Produkt gilt als gut verträglich; das haben Sie auch betont. Ansonsten könnte man es sicherlich nicht dauerhaft geben.

Ich will auf die kardiale Toxizität hinaus. Da scheint es bei Carfilzomib durchaus ein Problem zu geben, wie zuletzt auch in einer Metaanalyse von Waxmann dargestellt. Was sagen die Kliniker dazu? Welche Rolle spielt das gerade bei der Therapieentscheidung? Spielt das überhaupt eine Rolle, und wenn ja, welche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die Substanz ist in der Tat für die absolute Mehrzahl der Patienten sehr gut verträglich. Es gibt seltene kardiale Nebenwirkungen, etwa bei 5 Prozent der Patienten. Das ist auch in der klinischen Realität das, was man sieht. Insofern spielt es im klinischen Alltag eine Rolle. Da man jetzt ja doch mehrere therapeutische Optionen bei Myelom-Patienten hat, ist es bei uns regelhaft so, dass man ohnehin auf die kardiale Insuffizienz schaut und auch Herzultraschall bei den Patienten macht. Bei einem Patienten, der eine schwere kardiale Komorbidität mitbringt, der also zum Beispiel auch gar nicht die Ein- oder Ausschlusskriterien der Studie erfüllt hätte, wäre man natürlich, wenn man Alternativen hat, eher zurückhaltend. Wenn man keine Alternativen hat, muss man es abwägen, ob man ihn exponiert und nach der Verträglichkeit adjustiert. Es spielt im Alltag bei der Auswahl der Patienten eine gewisse, aber nicht eine vordringliche Rolle. Generell muss man wirklich sagen: Auch im klinischen Alltag tritt das bei 95 Prozent der Patienten nicht auf; es bleibt deswegen nach wie vor eine herausragend gut verträgliche Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ganz wichtig für die Einteilung. Die Entscheidung steht am Anfang. Ein Patient mit kardialer Komorbidität würde nach Möglichkeit nicht mit Carfilzomib behandelt, auch deshalb, weil sich herausgestellt hat, dass das echokardiografische Monitoring nicht prädiktiv ist. Man kann mit Monitoring nicht rechtzeitig sehen, ob jemand in die kardiale Insuffizienz hineinrutscht, wenn das so ist. Insofern ist das für eine Überwachung nicht geeignet. Dazu gibt es eine ... (akustisch unverständlich), dass man es untersucht hat. Das heißt, es ist wirklich eine Entscheidung am Anfang, so wie Sie es meines Erachtens auch suggerieren. Man muss es für die kleine Gruppe bedenken, und dann muss man dort ein anderes Präparat nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, das beantwortet meine Frage. Ich habe dazu nur noch eine zweite Frage. Könnte das – das ist vielleicht ein bisschen spekulativ – auch ein Grund sein, warum es bei Älteren einen Effekt gibt, wegen der kardialen Problematik?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die Erfahrung sagt, dass es nicht unbedingt altersabhängig ist. Natürlich bringen Ältere mehr kardiale Komorbiditäten mit, aber auch generell andere Komorbiditäten. Man kann meines Erachtens nicht sehr gut isolieren, ob es einen möglichen Effekt hat. Es gibt eine Studie zur Erstlinienbehandlung mit KRd ausschließlich bei älteren Patienten, die in den USA durchgeführt wurde; dabei waren auch Patienten über 80 eingeschlossen worden. Natürlich mussten sie wiederum die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Aber da hat man gesehen, dass es eine sehr gut durchführbare Therapie war. Ich tue mich schwer, auch weil es so selten auftritt, dass es wirklich auf diese Gesamtpopulation der älteren Patienten einen Effekt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Frau Robert. – Ach so.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Ich habe noch eine kurze Ergänzung. Sie hatten die Waxmann-Analyse angesprochen. Da ist das Alter eben genau nicht als Faktor beschrieben worden, also „median age of study participants was not associated ...“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Rückfrage zu der Safety-Auswertung, die eben diskutiert wurde. Vom IQWiG wurde jetzt gesagt, sie würden gerne die Time-to-Event-Analysen für schwere und schwerwiegende UEs und UEs auch auf SOC- und PT-Ebene sehen, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich frage einmal: Sie haben gesagt, Sie haben das im Moment selektiv vorgestellt. Wäre es eventuell denkbar, dass Sie das relativ unaufwendig und sehr kurzfristig nachreichen? Käme das infrage? Das ist die eine Frage. – Die andere Frage stelle ich danach; das ist zur QoL-Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Dazu möchte ich noch ganz kurz Stellung beziehen. Ich meine, Frau Lebioda erwähnte das jetzt schon. Ich habe mir jetzt gerade noch einmal die Tabellen aus dem Dossier geben lassen und schaue sie mir an. Tatsächlich ist es so, dass die einzelnen Ereignisse wirklich so selten auftreten, dass Sie eigentlich keine vernünftige Analyse daraus machen können. Die tatsächlichen Inzidenzen sind schon im Dossier dargestellt.

Ich lese einmal kurz vor: Bei „cardiac disorders“ sieht man 10 versus 9; auch bei den einzelnen Subtermen, die letzten Endes dazu führen, hat man Ereignisse 3 versus 2 oder 1 versus 0. Das alles ist im Dossier dargestellt. Ich weiß nicht, welche Sinnhaftigkeit es hat, jetzt tatsächlich irgendwelche Hazard Ratios, die hier gar nicht berechenbar sind, zu machen. Das macht keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, weitere Frage?

Frau Dr. Müller: Ich will noch eine ganz kurze Frage zur Erhebung der Lebensqualität stellen. Warum geschah das in der ASPIRE-Studie erst ab dem dritten Zyklus? Es wäre schön, wenn Sie dazu etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Das ist jetzt für die Studie ASPIRE. Wir haben die Lebensqualität natürlich auch zu Studienbeginn erhoben. Die Erhebung zu Zyklus 3 war präspezifiziert. Durch die Zeit-bis-zur- Verschlechterung-Analysen sehen wir beispielsweise keine Verschlechterung zu Zyklus 3, sondern erst nach dem Zyklus 3. Daher nehmen die Messzeitpunkte nicht unbedingt Einfluss auf die Auswertung der Lebensqualität. Der Grund im Vorhinein dafür, nicht zu jedem Zyklus zu messen, war, dass man zum Beispiel auf diese Weise mögliche Recall-Effekte der Patienten beim Ausfüllen von Fragebögen verhindert, also dass sich der Patient erinnert, was er 28 Tage vorher ausgefüllt hatte. Aber für die Auswertung spielt die Tatsache, dass nicht zu jedem Messzeitpunkt gemessen wurde, keine Rolle, da wir die Zeit bis zur Verschlechterung gemessen haben und wir hier keine Verschlechterung bis zum dritten Zyklus sehen, sondern erst nach dem dritten Zyklus.

Frau Dr. Müller: Unter der Annahme, dass es vorher keine temporäre Verschlechterung gab. Das hätte ja sein können. Die Bemerkung zum Recall ist eigentlich eine Kritik an der Methodik der Fragebögen, nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich kann dazu eine Sache ergänzen. Wie gesagt, das mit dem Recall-Effekt ist eine Möglichkeit. Wir haben nach der ENDEAVOR-Studie wirklich nach jedem Zyklus gemessen und sehen letzten Endes ähnliche Effekte. Das heißt, unter Carfilzomib sieht man, egal, ob man nach drei Zyklen oder nach einem Zyklus misst, positive und konsistente Effekte. Ich glaube, das ist das, was dazu zu sagen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Robert.

Frau Robert: Ich möchte gerne noch einmal auf einen anderen Aspekt zu sprechen kommen, und zwar bezüglich der Effektmodifikation durch das Alter. Es ist ja so, dass sich diese Effektmodifikation nicht nur beim Overall Survival zeigt, sondern auch beim

progressionsfreien Überleben. Das heißt, wir haben schon zwei Endpunkte, bei denen sich diese Modifikation zeigt. Man könnte sich ja fragen, ob dies vor dem Hintergrund, dass das mittlere Erkrankungsalter vom Myelom bei 74 Jahren liegt, die Patienten in der Studie jedoch im Mittel mindestens sieben Jahre jünger sind – wir sind sogar in der Zweitlinie; das heißt, die Patienten sind zu einem noch früheren Zeitpunkt erkrankt –, an dieser Stelle nicht eine Rolle spielt. Wie schätzen Sie das ein, dass die Studienpopulation so viel jünger ist als in der Realität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich halten wir das für ein sehr relevantes Phänomen. Wir haben es hier schon öfter diskutiert, dass wir ziemlich stolz sind, dass das mittlere Alter der Studienpatienten, die in Deutschland eingeschlossen wird, zum Beispiel beim Myelom stetig langsam ansteigt, sodass wir hoffen, dass wir allmählich wirklich an der Realität herankommen. Wir halten grundsätzlich Alter für einen relevanten Faktor. Es wäre dumm, das zu leugnen. Aber es ist außerordentlich schwierig, das auf ein einziges Jahr zu begrenzen, und es ist außerordentlich schwierig für uns, weil wir uns von der inhaltlichen Herangehensweise strikt an dieser Komorbidität orientieren wollen. Das ist das, was wir eben hier diskutiert haben.

Es wäre für mich viel relevanter, wenn ich einen 63-jährigen Patienten mit einer schweren kardialen Komorbidität habe. Ihn würde ich zum Beispiel nicht mit Carfilzomib behandeln. Aber bei jemandem, der mit 77 Jahren fit wäre, hätte ich keine Bedenken. Das zeigt eher, wie wir hier herangehen würden. Wir würden nicht sagen, 65 entscheidet darüber, ob jetzt kein oder ein erheblicher Zusatznutzen vorhanden ist, und am 65. Geburtstag setzen wir die Therapie ab. So läuft das bei uns eher nicht. Das ist das Problem, das wir lösen müssen. Deswegen sind die Daten, die publiziert worden sind und bei denen bei 70 und 75 Jahren ein Cut gemacht worden ist, was dem Median entspricht, durchaus relevant, um zu sagen, wenn da keine Unterschiede vorhanden sind. Wir sehen das in keiner anderen Studie so und eben auch in anderen Altersgruppen hierbei nicht. Deswegen haben wir eher die Sorge, dass das ein Zufallseffekt ist. Es gibt beim Myelom durchgehend nicht diesen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda: Nur so viel an dieser Stelle noch einmal: Wenn man sich die Subgruppenanalysen mit 70 und 75 als Cut-off-Wert anschaut, dann sind die Patientenzahlen ja doch so gering, dass es da tatsächlich fraglich ist, ob die Subgruppenanalysen an der Stelle valide sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Nur eine ganz kurze Ergänzung, weil wir das jetzt so lange diskutieren. Eigentlich geht es ja um Folgendes: Es gibt zwei Studien. Wenn Sie ENDEAVOR-Studie anschauen, dann sehen Sie diesen Effekt nicht, und es ist auch eine Carfilzomib-basierte Therapie durchgeführt worden. In beiden Therapien ist der Effekt konsistent. Sie sehen wirklich aufgrund der unzähligen Subgruppenanalysen, die man gemacht hat, an dieser Stelle, bei dem 75-er Cut-off, diesen Effekt nicht. Das ist jetzt einfach ein Zufallsbefund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, noch Ergänzungen dazu, oder war es das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt, den wir mit der Komorbidität sehen – Ich glaube, das sollten wir vielleicht noch ergänzen; lassen Sie uns das doch auch noch einmal sagen: Die Biologie des Myeloms ist relevant. Es sind zum Beispiel genetische Aberrationen, die die Prognose erheblich beeinflussen, und zwar deutlich mehr als solche in diesem Fall jetzt nach unserer Ansicht artifiziellen Altersgrenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich möchte zu dieser Effektmodifikation durch das Alter auch noch einmal nachfragen. Ich habe Sie so verstanden: Es geht um die Frage einer Dreifachkombination versus einer Zweifachkombination in dieser Indikation. Sie haben jetzt gesagt, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dass Sie durchaus sehen, dass das Alter prinzipiell eine Rolle spielt, aber nicht das Alter an sich, sondern andere Faktoren, die teilweise mit dem Alter assoziiert sind oder auch nicht – so habe ich auch Ihr Beispiel verstanden –, sodass Sie sagen: Die Entscheidung wird eben nicht anhand des Kriteriums 65 Jahre gefällt – früher das Renteneintrittsalter; das ist es ja inzwischen gar nicht mehr –, sondern sie wird anhand des individuellen Patienten gefällt. Habe ich Sie da richtig verstanden, dass Sie schon von der Tendenz her bei einem Patienten mit mehr Komorbiditäten usw. davon ausgehen, dass er möglicherweise von einer Dreifachkombination nach klinischer Erfahrung nicht so stark profitiert wie fittere Patienten, unabhängig vom Alter, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Netter Versuch, aber falsch verstanden.

(Heiterkeit)

Es wäre uns zu allgemein, grundsätzlich zu sagen, die Älteren profitierten nicht von Dreifachtherapien. Es ist vielleicht später eine große politische Diskussion, wie man Ressourcen einsetzt. Das ist nicht unser Ansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber wir sind uns doch einig, dass wir Verstorbene gänzlich ausschließen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir versuchen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Versuch eines Scherzes.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht bei allen Registern überzeugt, dass das so funktioniert. Aber grundsätzlich ist dieser Ansatz schon richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, weiter. Komm, wir haben heute noch drei Anhörungen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut. Der Punkt ist grundsätzlich schon so, dass wir auch ausweislich unserer Leitlinien nach aller Möglichkeit darauf achten, die Leute darauf zu eichen, dass es immer nach Komorbidität und nach anderen Faktoren geht oder nach

Biologie, aber nicht nach einer ganz bestimmten Altersgrenze, weil das den Patienten heute nicht mehr gerecht wird, gerade nicht in dieser Altersgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch eine Frage zur Zweifachtherapie versus der Dreifachtherapie hier mit Carfilzomib. Beide Therapien zeigen einen ziemlich identischen OS-Vorteil. Wie würden Sie denn da klinisch differenzieren? Wer bekommt denn die Zweifachtherapie, wer die Dreifachtherapie? Aus meinem nichtonkologischen Gefühl heraus hätte ich ja doch eher die Neigung, zu sagen, ein älterer Patient erhält sicherheitshalber vielleicht eher die Zweifachtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Es ist noch komplizierter. Zweifach- und Dreifachkombination sind nicht immer so unterschiedlich. Es kommt darauf an, was das dritte Medikament ist. Wir haben hier auch bei Elotuzumab gesessen: Das addiert quasi gar keine Toxizität; da bleibt das quasi eine Zweifachtherapie, auch wenn Sie drei Substanzen haben.

Der entscheidende Unterschied ist: Was hat der Patient am Anfang gehabt? Wie lang war die Remission? Wie hat er die erste Therapie vertragen? Wie stellt sich dieses Rezidiv biologisch dar, ist es aggressiv, oder ist es weniger aggressiv? Das sind die wichtigsten Punkte. Es kommen noch einige dazu, und dann entscheiden Sie. Es ist wirklich äußerst komplex, wie Sie dann letztlich auswählen. Die beiden Studien – es ist ja immer ganz schwierig, aus Studien zu vergleichen – sind in sich sehr konsistent, aber die Population ist von Studie zu Studie auch wieder nicht unbedingt vergleichbar. Insofern ist das wirklich eine Entscheidung direkt am Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Darf ich da vielleicht noch nach einem anderen Bereich fragen? Wir haben immer wieder einmal Beratungsanfragen. Hinsichtlich der Festlegung der Vergleichstherapie machen Sie es uns natürlich jetzt sehr schwer. Wir müssten ja schon Kriterien haben, nach denen wir jeweils entscheiden könnten, wer wofür infrage kommt. Wir haben jetzt ein sehr großes Sammelsurium an Möglichkeiten, Zweitlinien und Drittlinien, sodass sich die Frage stellt: Was gibt man denn wann wem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das geht zurzeit beim Myelom leider nicht, weil wir viel zu wenige Head-to-Head-Studien haben. Ich kann Ihren intuitiven Vergleich am Anfang durchaus nachvollziehen, zu sagen, vielleicht sollte der Ältere nur zwei und der Jüngere drei kriegen. Aber wenn der Jüngere heute 15 bis 20 Jahre mit dem Myelom lebt, ist es vielleicht doch nicht richtig, am Anfang alles Pulver zu verschießen; es kann durchaus sinnvoll sein, es am Ende zu geben. Also, rein intuitiv kann man auch anders argumentieren – so argumentieren sogar Patienten selbst –, indem Sie sagen: Ich gucke mir die Daten heute an, die Überlebensraten sind so gut, die Überlebenszeiten sind so gut. Warum es am Anfang geben? Meines Erachtens müssen uns hier wirklich strikt an den randomisierten Studien orientieren. Solange bei diesen Präparaten hier nicht alle zwei gegen drei verglichen worden

sind, machen wir unsere Beratung sehr viel offener und würden hoffen, dass Sie das dann auch tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir tun das, indem wir üblicherweise vier Kombinationen mit Oder-Verknüpfungen aufschreiben und damit die Unwägbarkeiten, die Sie adressiert haben, hinreichend abbilden und damit auch die komplexe therapeutische Entscheidung des Arztes, bezogen auf das biologische Alter des Patienten, die Aggressivität des Rezidivs sowie mögliche Vortherapien und Vorerkrankungen hinreichend abbilden.

Ich hoffe, ich habe das zusammengefasst, was Sie als Kriterien bezeichnet haben, was wieder dazu führt, dass wir auf den alten Programmsatz zurückkommen: Das ist nicht schwarz, das ist nicht weiß, sondern meistens ist es grau. Deshalb haben wir eben diese Oder-Verknüpfungen. Das ist doch logisch. – Okay.

Gibt es weitere Fragen, außer zur zukünftigen Ausgestaltung der zVT? Das sollten wir nach der sechsten Anhörung dann vielleicht noch einmal privatissimo beraten. Die Sachverständigen können gerne hierbleiben. Wir haben vielleicht auch noch ein paar Plätzchen übrig, und dann machen wir das. – Frau Robert.

Frau Robert: Ich ziehe zurück, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Dann gebe ich Ihnen gerne die Gelegenheit, Herr Rieth oder wer immer es möchte, die letzten eineinhalb Stunden hier zusammenzufassen, wobei Sie es nicht wörtlich zu wiederholen brauchen. Wir haben ja Wortprotokoll.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Vielen Dank für die Vielzahl der Fragen und die gute Diskussion. Ich hatte es schon einmal gesagt: Wir sind sehr glücklich, dass Carfilzomib für Patienten diesen Fortschritt bringen kann. Weltweit haben – wir haben das einmal nachgeschaut – schon mehr als 63.000 Patienten von dieser Therapie profitiert.

Wir haben finale Analysen. Vielleicht noch einmal zu der Vergleichstherapie: Wir konnten in beiden Studien zeigen, dass die Vergleichstherapie eigentlich abgelöst ist. Wir sehen eine klare Verlängerung des Gesamtüberlebens. Wir sehen in beiden Studien acht Monate und zudem die schon gezeigte Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Ich betone noch einmal, dass gerade in der Head-to-Head-Studie, wie sie Herr Wörmann zu Bortezomib gefordert hat, die klar gezeigte erhebliche Reduktion der peripheren Neuropathien, die bisher ein großes Problem der Behandlung mit Proteasom-Inhibitoren waren, deutlich wird.

Meines Erachtens hat die heutige Diskussion gezeigt, dass medizinischer Bedarf und natürlich auch Klärungsbedarf dahin gehend bestehen, wie die Therapien sequenziert werden. Aber dafür gibt es Fachgesellschaften, die das gut durchdenken. Wir haben mit zwei konsistenten Studien gezeigt, dass es einen therapeutischen Fortschritt mit Carfilzomib gibt, und mit zwei großen konsistenten Studien einen Beleg für den beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib beim rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom geliefert.

Ich danke allen für die intensive Diskussion, für die wertvollen Fragen und ihre Beiträge. Ich bedanke mich im Namen von AMGEN, dass Sie uns die Zeit gegeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. – Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14.27 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-08-15-D-302 Carfilzomib

Stand: August 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Carfilzomib

zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vorbehandlung

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 20. Februar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 19. Januar 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Daratumumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis®	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 (siehe Abschnitt 5.1).
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] – Fortgeschrittenes multiples Myelom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin (<i>pegyliert liposomal</i>) L01DB Caelyx®	Caelyx ist indiziert: [...] – In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	

<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid®</p>	<p><u>Multiplres Myelom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. [...]</p>
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid®</p>	<p>IMNOVID ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p>
<p>Bortezomib L01XX32 Velcade®</p>	<p>VELCADE als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind. [...]</p>
<p>Panobinostat L01XX42 Farydak®</p>	<p>Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p>
<p>Daratumumab L01XC24 Darzalex®</p>	<p>DARZALEX ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. • in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
<p>Elotuzumab L01XC23 Empliciti®</p>	<p>Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).</p>
<p>Ixazomib L01XX50 Ninlaro®</p>	<p>NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Glucocorticoide</p>	

Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	<u>Multiples Myelom</u> Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa- 2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	1
Indikation:	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	3
Systematische Reviews	7
Leitlinien	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	34
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	38
Literatur:	40

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 565 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Abkürzungen:

AE	Adverse effects
ASCT	Autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete Response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ECOG-PS	Eastern cooperative oncology group (performance status)
EFS	Event free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MM	Multiple myeloma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall Survival
ORR	Objective response rate
PD	Progressive disease
PFS	Progression free survival
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
TTR	Time to response
QoL	Quality of Life
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016. [9].</p> <p>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 – Panobinostat vom 17. März 2016.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.08.2015): Panobinostat (Farydak®) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p> <p>Panobinostat 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 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
<p>G-BA, 2016 [7].</p> <p>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 – Daratumumab vom 1. Dezember 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.05.2016): DARZALEX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>Daratumumab 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. Halbs. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
<p>G-BA, 2016 [5].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL):</p>	<p>I. Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Angaben zu Pomalidomid in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2014 (BAnz AT 12.03.2014 B2) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pomalidomid wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p>

<p>Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid vom 17. März 2016</p>	<p>Pomalidomid (IMNOVID®) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p> <p>Pomalidomid 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.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel, – eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes: 1) <i>Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) <i>Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [8]. 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 – Elotuzumab vom</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11.05.2016): Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist: – Bortezomib als Monotherapie oder – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>

<p>1. Dezember 2016.</p>	<p>oder – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2016 [6].</p> <p>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 vom 2. Juni 2016.</p>	<p>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt: [...] Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Carfilzomib (Kyprolis®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>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 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar [...] III. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2017 befristet.</p>
<p>G-BA, 2017 [11].</p> <p>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 vom 15. Juni 2017</p>	<p>I. In Anlage XII werden die Regelungen unter Abschnitt II zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Carfilzomib vom 2. Juni 2016 wie folgt geändert: Die Angaben unter Abschnitt III werden aufgehoben.</p> <p><i>(Aufhebung der Befristung des Carfilzomib-Beschlusses vom 2. Juni 2016)</i></p>
<p>G-BA, 2017 [10].</p> <p>Beschluss des</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016): Kyprolis ® ist in Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens</p>

<p>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</p>	<p>eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: gering</p>
<p>G-BA, 2017 [4].</p> <p>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 – Ixazomib vom 6. Juli 2017</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016):</p> <p>NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Ixazomib 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. Halbs. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>

Systematische Reviews

<p>Sun Z et al, 2017 [23].</p> <p>Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and safety of triplet versus doublet combination therapies in RRMM.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with previously treated RRMM</p> <p>Intervention: triplet combination therapy</p> <p>Komperator: doublet combination therapy</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, ORR, CR, Very good partial response (VGPR) and safety</p> <p>Recherche/Suchzeitraum: in Embase, Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews up to May 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: 5-item Jadad score including randomization, blinding, withdrawals</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Included studies: 5 Phase III studies</i></p> <p>Moreau et al., 2016 (TOURMALINE; N=722)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Ixazomib 4mg + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg • Control: Placebo + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg <p>Stewart et al., 2015 (ASPIPE, N=792)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Carfilzomib 20mg/m² + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg • Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg <p>Lonial et al., 2015 (ELOQUENT-2; N=646)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Elotuzumab 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg • Control: Lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg <p>San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1, N=768)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Panobinostat 20mg + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg • Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg <p>Garderet et al., 2012 (MMVAR, N=269)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Bortezomib 1.3mg/m² + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg

- Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg

Patient characteristics (prior therapies):

Author/year	Treatment group	Disease status			Prior therapy agents		No. of prior therapies			
		Relapsed	refractory	Others			1	2	3 or more	
Moreau et al. (2016) (TOURMALINE)	Experimental	276 (77%)	42 (12%)	24 (7%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (<1%)	224 (62%)	97 (27%)	39 (11%)		
	Control	280 (77%)	40 (11%)	22 (6%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (1%)	217 (60%)	111 (31%)	34 (9%)		
Stewart et al. (2015) (ASPIPE)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (65.9%), lenalidomide (19.9%)	184 (46.5%)	211 (53.3%)			
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (65.7%), Lenalidomide (19.7%)	157 (39.6%)	238 (60.4%)			
Lonial et al. (2015) (ELOQUENT-2)	Experimental	113 (35.2%)	112 (34.9%)	96 (29.9%)	Bortezomib (68%), Melphalan (69%), lenalidomide (5%), thalidomide (48%)	151 (47%)	118 (37%)	52 (16%)		
	Control	114 (35.1%)	128 (39.4%)	83 (25.5%)	Bortezomib (71%), Melphalan (61%), lenalidomide (6%), thalidomide (48%)	159 (49%)	114 (35%)	52 (16%)		
San-Miguel et al. (2014) (PANORAMA1)	Experimental	134 (35%)	247 (64%)	6 (2%)	Bortezomib (44%), lenalidomide (19%), thalidomide (53%)	197 (51%)	124 (32%)	64 (17%)		
	Control	141 (37%)	235 (62%)	5 (1%)	Bortezomib (42%), lenalidomide (22%), Thalidomide (49%)	198 (52%)	108 (28%)	75 (20%)		
Garderet et al. (2012) (MMVAR)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (20%) and thalidomide (10%)	NR	NR	NR	NR	
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (21%) and thalidomide (6%)	NR	NR	NR	NR	

Abbreviations: NR, not reported.

Study quality:

- Moreau et al., 2016 (TOURMALINE) + San-Miguel et al., 2014

(PANORAMA1): Jadad-Score=5

- Alle anderen: Jadad-Score=3

Results

Efficacy

Ixazomib+ lenalidomide + dexamethasone vs. Placebo + lenalidomide + dexamethasone (Moreau et al., 2016 [TOURMALINE] N=722)

- OS: not reported
 - PFS: HR 0,74 (95%CI 0,586; 0,934)
 - ORR: n.s.
 - VGRP: n.s
 - CR: n.s.
- Vorteil Ixazomib nur für PFS gezeigt

Carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Stewart et al.,2015 [ASPIPE], N=792)

- OS: HR 0,79 (95%CI 0,63; 0,99)
 - PFS: HR 0,69 (95%CI 0,57; 0,83)
 - ORR: RR 1,31 (95%CI 1,21; 1,42)
 - VGRP: RR 1,73 (95%CI 1,51; 1,98)
 - CR: RR 3,41 (95% 2,43; 4,78)
- Vorteil Carfilzomib

Elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Lonial et al., 2015 [ELOQUENT-2]; N=646)

- OS: not reported
 - PFS: HR 0,70 (95%CI 0,57; 0,86)
 - ORR: RR 1,20 (95%CI 1,10; 1,32)
 - VGRP: n.s.
 - CR: n.s
- Vorteil Elotuzumb für PFS und ORR gezeigt

Panobinostat + bortezomib + dexamethasone vs Placebo + bortezomib + dexamethasone (San-Miguel et al., 2014 [PANORAMA1], N=768)

- OS: n.s.
 - PFS: HR 0,63 (95%CI 0,52; 0,76)
 - ORR: n.s
 - VGRP: RR 1,76 (95%CI 1,32; 2,33)
 - CR: RR 1,88 (95% 1,14; 3,10)
- Vorteil Panobinostat für PFS, VGRP, CR

Triplet vs. doublet therapies - Pooled analyses of 5 studies

- OS: HR 0.83 (95%CI: 0.71–0.94) (data from 3 studies)
- PFS: HR (0.68, 95%CI: 0.62–0.74)
- ORR: (1.19 (95%CI:1.10–1.27)

	<ul style="list-style-type: none"> • Very good partial response (VGPR) 1.44 (95%CI: 1.18–1.77), • and complete response (CR) 1.76 (95%CI: 1.04–2.97), <p><u>Safety (pooled analyses)</u></p> <table border="1" data-bbox="427 353 1331 600"> <thead> <tr> <th>Grade 3 or 4 toxicities</th> <th>No. of trials</th> <th>RR, 95%CI</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>5</td> <td>1.11 (1.05–1.18)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Infections</td> <td>4</td> <td>1.33 (0.97–1.83)</td> <td>0.079</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>5</td> <td>1.64 (1.13–2.38)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>5</td> <td>1.13 (0.71–1.81)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>5</td> <td>0.92 (0.78–1.08)</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td>Fatal</td> <td>4</td> <td>1.00 (0.74–1.36)</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ Nachteil der Triplet-Therapien bzgl. Gesamt-AE Grad ≥ 3 und Thrombozytopenie Grad ≥ 3</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Meta-analysis demonstrates that triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets, though the risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets. The pooled estimates of response and survival strongly favor triplets in the RRMM patients. More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusion of 2nd und 3rd line therapies • Safety data of individual trials not reported 	Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value	Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001	Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079	Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009	Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60	Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29	Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99
Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value																										
Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001																										
Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079																										
Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009																										
Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60																										
Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29																										
Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99																										
<p>Teh BW et al., 2016 [24].</p> <p>Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the impact of immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitor (PI)based therapy on infection risk in patients with MM 3 treatment periods:</p> <ul style="list-style-type: none"> • induction, • maintenance therapy and • relapse/refractory disease (RRMM). <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten, mit MM →Hier Population der RRMM relevant mit folgenden Interventionen:</p> <p>Intervention: IMiD or PI-based treatment regimens (single or multi agent combination)</p> <p>Komparator: high-dose corticosteroids</p> <p>Endpunkt: severe infection, febrile neutropaenia, pneumonia and deaths from infection</p> <p>Recherche/Suchzeitraum bis 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30, davon 5 RCT in RRMM</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias; GRADE for assessing overall quality of evidence</p>																												

3. Ergebnisse

Included studies for the treatment of relapsed and refractory myeloma

Bortezomib vs. Dexamethasone

- Richardson et al, 2005:

Lenalidomide+ dexamethasone vs. dexamethasone

- Dimopoulos et al., 2007
- Weber et al. 2007

Pomalidomide dexamethasone vs. dexamethasone

- San Migueal et al., 2013

Thalidomide

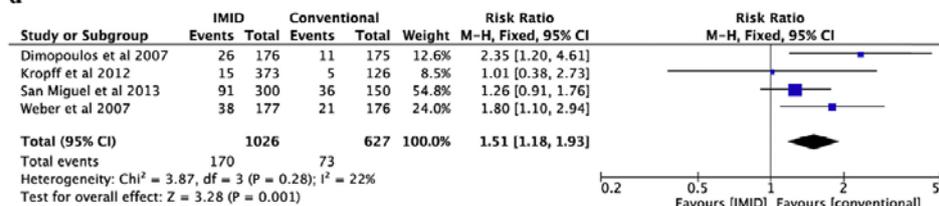
- Kropf et al. 2012

Results

IMiD-based therapy versus conventional therapy for relapsing and refractory myeloma

- All grade 3/4 infection: (Kropff et al. 2012 nicht relevant)

d



(Moderate quality of evidence)

- febrile neutropaenia (gleiche RCT wie bei all grade3 /4 infection): RR 13.57 (95% CI: 3.30- 55.72; p < 0.01), no significant heterogeneity; low quality of evidence
- pneumonia (2 Studien: Weber, San Miguel) RR 1.63 (95% CI: 1.04- 2.55; p <0.03) with no significant heterogeneity; moderate quality of evidence

Subgroup: Lenalidomide versus conventional

1. All grade 3/4 infection (2 RCT: Dimopoulos, Weber): RR 1.99 (1.34 - 2.96) <0.01, moderate quality of evidence

4. Fazit der Autoren

The addition of IMiDs to corticosteroids for relapse and refractory MM is associated with higher risk of severe infection.

5. Hinweise zum Review

This study was supported by a grant from the Fight Cancer Foundation. The foundation had no input into the design, conduct or design of this study.

<p>Qiao SK et al., 2015 [22]. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of patients with MM and specifically to elucidate whether lenalidomide-containing regimens offer a survival advantage over nonlenalidomide-containing regimens.</p>																													
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with newly diagnosed or previously treated MM</p> <p>Intervention: Lenalidomide-containing regimens</p> <p>Komperator: non-lenalidomide-containing regimens</p> <p>Endpunkte: overall response (OR), complete response (CR), PFS, OS, and Grade 3 or 4 toxicities</p> <p>Recherche/Suchzeitraum: bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (→ davon 2 relapsed or refractory MM)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: modified Jadad quality score including the presence of randomization, allocation concealment, blinding, and withdrawal/dropout → A general quality score was assigned to each study as follows: Non-RCTs (0), low quality studies (1–3), and high quality studies (4–7).</p>																													
	<p>3. Ergebnisse (für das hier relevante AWG)</p> <p>Relapsed or refractory multiple myeloma</p> <p><i>Included studies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 RCTs (comparing lenalidomide+dexamethasone vs placebo+dexamethasone) reported on 704 patients with relapsed or refractory MM, who had received at least 1 previous antimyeloma treatment <ul style="list-style-type: none"> ○ Dimopoulos 2007 ○ Weber 2007 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study, year</th> <th>Study design</th> <th>Patient details</th> <th>Intervention</th> <th>Number of patients</th> <th>Ages (years)</th> <th>Outcomes</th> <th>Jadad score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dimopoulos <i>et al.</i> 2007</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Relapsed or refractory</td> <td>Experiment: L-DEX</td> <td>176</td> <td>63 (33–84)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">5</td> </tr> <tr> <td>Control: P-DEX</td> <td>175</td> <td>64 (40–82)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Weber <i>et al.</i> 2007</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Relapsed</td> <td>Experiment: L-DEX</td> <td>177</td> <td>64 (36–86)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>Control: P-DEX</td> <td>176</td> <td>62 (37–85)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Results for Len+Dex vs. Placebo+Dex:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • statistically significant higher OR rates (pooled RR: 2.76; 95% CI: 2.23–3.42; P < 0.00001; incidence, 60.6% vs. 21.9%) and CR rates (pooled RR: 8.61; 95% CI: 1.59–46.60; P = 0.01; incidence, 15.0% vs. 2.0%) 	Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score	Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5	Control: P-DEX	175	64 (40–82)	Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6	Control: P-DEX	176
Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score																							
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5																							
			Control: P-DEX	175	64 (40–82)																									
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6																							
			Control: P-DEX	176	62 (37–85)																									

- Heterogenität: $I^2=62\%$ für komplettes Ansprechen

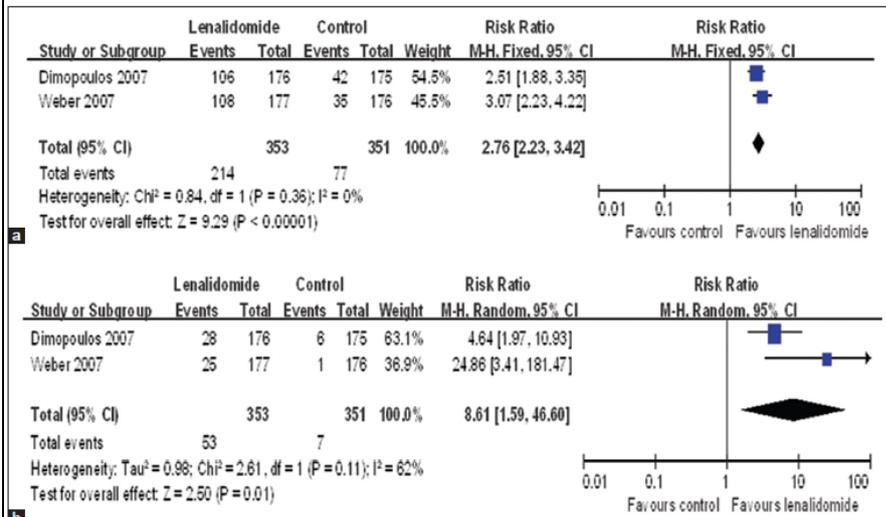


Figure 3: Forest plots of response rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma. (a) Overall response; (b) Complete response.

- PFS: Len+Dex significantly longer 3- year PFS than Placebo+Dex (pooled RR: 1.48; 95% CI: 1.24–1.75; $P < 0.00001$)
- OS: 3- year OS (pooled RR: 1.12; 95% CI: 1.01–1.24; $P = 0.03$) in favour for Len+Dex

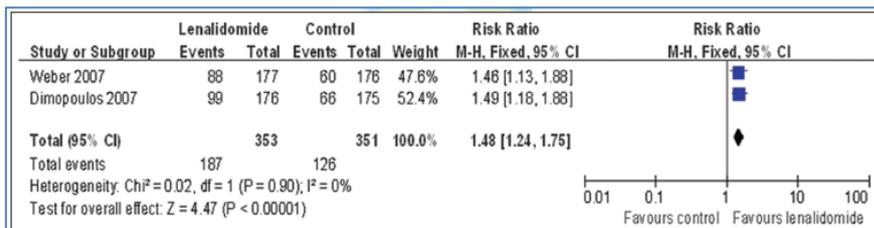


Figure 4: Forest plot of 3-year progression-free survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

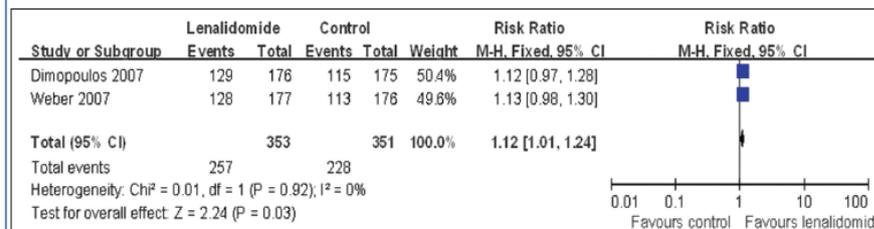


Figure 5: Forest plot of 3-year overall survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

4. Fazit der Autoren

Lenalidomide+dex vs. Placebo+Dex: significantly increased OR, CR and showed statistically better PFS and OS.

5. Hinweise zum Review

Bezüglich der 2 relevanten Studien (Dimopoulos 2007, Weber 2007) werden Ergebnisse zur Sicherheit im SR von Yang et al. 2013 [25] analysiert

Yang B et al., 2013 [25].

1. Fragestellung

To gain a better, more complete understanding of the efficacy and safety of lenalidomide, we performed a meta-analysis of randomized controlled

<p>Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>trials in which patients with MM received lenalidomide as initial or maintenance therapy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten, mit MM</p> <p>Intervention: Lenalidomid (hier nur Darstellung von Lenalidomid als 2nd line)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, AE</p> <p>Recherche/Suchzeitraum bis Nov 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7, davon 2 (n=353) Studien mit Lenalidomid als 2nd-line</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: "risk of bias" method recommended by the Cochrane Collaboration:</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Lenalidomid vs Placebo als 2nd line (insg. 2 Studien: Dimopoulos 2007 und Weber 2007)</p> <p>Beide Studien: doppelblind, adequate ITT, unklar ob verdeckte Zuteilung, keine Angaben zu Studienabbruchern, Randomisierungsmethode unklar bei Dimopoulos 2007, computergestützte Randomisierung bei Weber 2007</p> <p>Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason war gleich in beiden Studien: L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4th cycle, only on day 1–4</p> <p><i>Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relapsed or refractory MM, at least one previous antimyeloma therapy • Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=176) • Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=175) • OS: HR=0.66 (95% CI 0.45-0.97) • Time to progression: Len+Dex=11.3 Monate vs. Placebo+Dex=4,7 Monate, p<0.0001 • Neutropenie: HR=12,93 (4,78-34,97) <p><i>Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21): 2133-2142.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who had received at least one previous therapy for MM • Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=177) • Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=176) • OS: HR=0,44 (95% CI 0,30-0,65) • PFS: HR=0.35 (95% CI 0,27-0,45) • Neutropenie: HR=9,02 (4,48-18,16) • Anämie: HR=2,14 (1,12-4,11) • Tiefe Venenthrombose: HR=3,46 (1,43-8,37)

	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen: HR=1,79 (1,10-2,92) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Lenalidomide is an effective treatment for MM; however, treatment-related adverse events must be considered and appropriate adjustments and/or prophylactic treatment should be initiated where possible.</p> <p>5. <i>Hinweise zum Review</i></p> <p>Die dargestellten Studien sind mit den relevanten Studien im SR von Qiao 2015 [22] identisch.</p>
<p>Lopuch S et al., 2015 [15].</p> <p>Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review with meta-analysis to assess the balance between benefits and harms resulting from monotherapy and combined therapy in patients with relapsed or refractory MM treated with targeted agents approved in this indication by the FDA and/or the EMA.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with relapsed or refractory MM</p> <p>Intervention: targeted agents alone (monotherapy)</p> <p>Komperator: combinations of targeted agents with other types of agents (combined therapy)</p> <p>Endpunkt: ORR, CR, PR, progressive disease (PD), PFS, event-free survival (EFS), time to progression (TTP), time to response (TTR) or OS, incidents of death (overall and caused by AEs), and discontinuation of the intervention from any cause, any AEs, any SAEs, grade 3/4 AEs, AEs leading to death or incidents of discontinuation the intervention due to AEs.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=997), davon 1 relevant Studie in der 2. Therapielinie, 1 relevante Studie in der 3. Therapielinie</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p>Relevante eingeschlossene Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone, • bortezomib vs. bortezomib plus PLD

References	Type of study	Treatment regimen	Population	Trial endpoints	Median follow-up
NCT00833833 ³¹	RCT, open	Pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone 4 mg once per day on days 1-21 of each 28-day cycle, dexamethasone was given on days 1, 8, 15, and 2 of each 28-day cycle (20 mg dexamethasone for participants who were ≥ 75 years and 40 mg dexamethasone for participants who were ≤ 75 years)	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, N = 221	Primary: PFS; secondary: AEs, CR, PR, MR, SD, PD, DR, TTR, OS	70 weeks
Orlowski (2007) ³²	RCT, open	Bortezomib vs. bortezomib plus PLD 1.3 mg/m ² bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m ² PLD was given on day 4 of each 21-day cycle	Patients with multiple myeloma who progressed after a response to ≥ 1 line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N = 646	Primary: TTP; secondary: PFS, OS, CR, PR, AEs	7.2 months

AEs, adverse events; CR, complete response; DB, double blind; EFS, event-free survival; INFa, interferon alfa; DR, duration of response; MIU, million international units; MR, minimal response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RCT, randomised controlled trial; SD, stable disease; TTP, time to progression; TTR, time to response; VGPR, very good partial response.

Methodological quality of studies: moderate (Jadad:2)

Orlowski RZ et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25(25):3892-3901.

- Phase III: RCT, open
- Patients with MM who progressed after a response to ≥ 1 line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N= 646
- Bortezomib vs. bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD); 1.3 mg/m² bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m² PLD was given on day 4 of each 21-day cycle)
- Results: Bortezomib vs. bortezomib plus PDL
 - OS: HR=1,41, (95% CI 1.002–1.97) P=0.0476 zugunsten der Kombitherapie
 - PFS: significantly longer in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69 [1.32–2.16], P = 0.0003
 - TTP: significantly prolonged when compared to monotherapy group; HR=1,82 (95% CI 1,41-2,35) (P = 0.000004).
 - the risk of grade 3-4 AEs was significantly smaller (P < 0.05) in the monotherapy group than in combined therapy group (RR 0,81 [CI 0,73;0,89])
 - SAE: kein stat. sign. Unterschied

NCT00833833 (2013) MTD, safety, and efficacy of pomalidomide (CC-4047) alone or with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma:

- Phase III-Studie
- Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, N =221
- Results: pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone
 - combined therapy significantly prolonged PFS (HR 0,73 [95%CI 0,54; 0,99]), significantly more patients achieved PR,

	<p>significantly less patients experienced PD.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No other significant differences were demonstrated (OS, TTR, and DR) ○ AE Grad 3-4: kein stat. sign. Unterschied ○ Risk of SAE was significantly smaller ($P < 0.05$) in the monotherapy group than in combined therapy group <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib and PLD compared to bortezomib monotherapy seems to be the most effective in terms of significantly prolonged TTP, PFS, DR, and even OS • In general, combined therapy is superior to monotherapy only in some end points and it is less tolerated in patients with relapsed/refractory MM. <p>5. <i>Hinweise zum Review</i></p> <p>The manuscript was self-financed by the authors.</p>
<p>Kouroukis TC et al., 2014 [14].</p> <p>Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The systematic review addresses these questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with MM, what is the efficacy of bortezomib alone or in combination, as measured by survival, quality of life (QOL), disease control [for example, time to progression (TTP)], response duration, or response rate? • What is the toxicity associated with the use of bortezomib? • Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib? <p>Methodik</p> <p>Population: adult patients with mm and evaluating bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p>Intervention: bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p>Komperator: any agent, any combination of agents, or placebo</p> <p>Endpunkt: efficacy as measured by survival, quality of life (qol), disease control [for example, time to progression (ttp)], response duration, or response rate</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs, 1 Network meta analysis, 6 Systematic Reviews; davon 2 Primärstudien relevant</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: For the evaluation of the quality of included rcts, discrete parameters such as reporting of the sample-size calculation for the study, the randomization method, allocation</p>

	<p>concealment, blinding, intention-to-treat analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethics approval were considered.</p>
	<p>Ergebnisse</p> <p>7 RCTs beschäftigen sich mit refraktärem oder rezidiviertem MM, davon 2 RCT mit relevanten Interventionen:</p> <p><i>Bortezomib vs. bortezomib plus PLD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 open label RCT in patients with MM who progressed after response to <u>≥1 line of therapy or refractory to initial therapy</u>, N=646 ; (Orlowski RZ et al. J Clin Oncol 2007;25(25):3892-3901.) • Results: →siehe auch SR von Lopuch 2015 <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS: sign. improved in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69, P = 0.0003 ○ TTP: significantly prolonged in combination group (HR=1,82,P=0.000004). ○ OS: 65% vs. 76%, p = 0.03 zugunsten der Kombitherapie ○ Response Rate: no difference ○ AE gesamt kein stat. sign. Unterschied ○ increased incidence of neutropenia, diarrhea, and nausea in a bortezomib–pld group than in a bortezomib-alone group (7% vs. 4%, p = 0.034, and 2% vs. <1%, p = 0.0241, respectively). <p><i>Bortezomib (n=333) vs. Hochdosis-Dexamethason (n=336)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT in patients with relapsed MM <u>with 1-3 prior therapies</u> (=APEX): Richardson PG et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498. • <u>> 60% der Studienpopulation mit mehr als 1 Vortherapie</u> • Results <ul style="list-style-type: none"> ○ Time to progression: HR=0.55; P<0.001 zugunsten von Bortezomib ○ OS after one year: bortezomib had a higher rate of overall survival (80%) than those who received dexamethasone (66%, P=0.003): HR=0.57; P=0.001 zugunsten von Bortezomib ○ higher incidence of hematologic events and peripheral neuropathy ○ significantly higher incidence of diarrhea and nausea (7% vs. 2% and 2% vs. 0% respectively, p < 0.01), in patients who received bortezomib than in those who received dexamethasone
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • In relapsed and refractory mm, bortezomib monotherapy and combination therapy with pld are both effective approaches. However, compared with bortezomib alone, the combination with pld improves ttp, pfs, and os significantly • In patients with relapsed or refractory mm, the combination of pld plus bortezomib is a more effective treatment option than is bortezomib alone.

	<ul style="list-style-type: none">• For individuals who cannot access or tolerate this therapy, treatment with bortezomib alone is recommended. Consideration should be given to the use of antiviral prophylaxis against herpes zoster (shingles), because that condition is now recognized to occur more frequently during bortezomib therapy
--	---

Leitlinien

<p>NICE, 2016 [16].</p> <p>Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35.</p> <p>Full guideline</p> <p>February 2016</p>	<p>Fragestellung: Diagnostik und Management von MM</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>The development of this guideline was based upon methods outlined in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012). A team of health professionals, lay representatives and technical experts known as the Guideline Committee (GC) with support from the NCC-C staff, undertook the development of this clinical guideline.</p> <p>Following basic steps were taken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline • forming the GC • developing clinical questions (PICO-format) • identifying the health economic priorities • developing the review protocols explaining how the review was to be carried out, developing a plan of how to review the evidence and limiting the introduction of bias • systematically searching for the evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ key words and terms were agreed within GC; use of search filters, no language restriction ○ Databases: The Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Amed • critically appraising the evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ title and abstract screening by one researcher, ○ extracting information in evidence tables: GRADE for interventional questions, ○ Quality elements of GRADE: limitations, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias • incorporating health economic evidence • distilling + synthesising the evidence; writing recommendations • agreeing the recommendations: For each clinical question the GC were presented with a summary of the clinical evidence, and, where appropriate, economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. The GC derived their guideline recommendations from this information. Recommendations are based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. • structuring and writing the guideline • consultation and validation <p>Suchzeitraum: re-run 6–8 weeks before the guideline was submitted to, literature published before 8th June 2015 considered</p> <p>LoE und GoR: For each outcome, an overall assessment of both the quality of the</p>
--	--

evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.

GoR:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Ergebnisse:

11 Managing relapsed myeloma

11.1 first relapse

Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:

- the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 [18] based on APEX trial: *Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498.*

11.2 second autologous stem cell transplant

(keine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet)

11.3 Subsequent therapy

Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies

Evidence: see TA 171 Lenalidomid, NICE 2009 [19] *Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.*

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North

	<p>America. <i>N Engl J Med</i> 2007;357(21):2133-2142.</p> <p>Pomalidomide, in combination with dexamethasone, <u>is not recommended</u> within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in <u>adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib</u>, and whose disease has progressed on the last therapy.</p> <p>Based on NICE TA 338</p> <p><i>Hinweis: TA338 nicht mehr aktuell, wurde ersetzt durch TA427</i></p>
<p>NCCN, 2017 [17].</p> <p>Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017</p>	<p>Guideline of National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche (Update-Recherche) der PubMed-Datenbank</p> <p>Suchzeitraum des Updates: bis 04/2016</p> <p>LoE & GoR:</p> <div data-bbox="480 943 1090 1272" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweise zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Darstellungen zur Literaturrecherche, GoR und Konsensusfindung</i></p> <p>Empfehlungen</p>

MYELOMA THERAPY^{1-4, 11}

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
<p>Preferred Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib/dexamethasone (category 1)⁶ • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib¹⁰/dexamethasone (category 1)⁶, • Carfilzomib¹⁰/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Daratumumab^{13,14} • Daratumumab¹⁴/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab¹⁴/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab¹⁵/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Ixazomib¹⁶/lenalidomide/dexamethasone (category 1)⁶ • Lenalidomide/dexamethasone¹⁷ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁸/dexamethasone¹⁷ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁸/bortezomib/dexamethasone • Pomalidomide¹⁸/carfilzomib¹⁰/dexamethasone 	<p>Other Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1)⁶ • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)¹⁹ • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)¹⁹ • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • High-dose cyclophosphamide • Ixazomib¹⁶/dexamethasone⁶ • Panobinostat²⁰/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Panobinostat²⁰/carfilzomib^{6,10} • Pomalidomide¹⁸/cyclophosphamide/dexamethasone

¹Selected, but not inclusive of all regimens.
²Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors.
³Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.
⁴Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.
⁶Triple regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.
¹¹Consideration for appropriate regimen is based on the context of clinical relapse.
¹³Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.
¹⁴Clinical trials with these regimens primarily included patients who were lenalidomide-naïve or with lenalidomide-sensitive multiple myeloma.
¹⁵Indicated for the treatment of patients who have received at least three prior therapies, including a

proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double refractory to a PI and immunomodulatory agent.
¹⁴May interfere with serological testing and cause false-positive indirect Coombs test.
¹⁵Indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received one to three prior therapies.
¹⁶Indicated for the treatment of patients who have received at least one prior therapy.
¹⁷Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for steroid-intolerant individuals.
¹⁸Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor and who have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.
¹⁹Generally reserved for the treatment of aggressive multiple myeloma.
²⁰Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior regimens, including bortezomib and an immunomodulatory agent.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

MYFI -D

<p>Kouroukis CT et al., 2013 [13].</p> <p>Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma</p> <p>Siehe auch Kouroukis CT et al., 2014 [12].</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia.</p> <p>Fragen:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. In patients with multiple myeloma (MM), or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia (WM), what is the efficacy of bortezomib alone or in combination as measured by survival, quality of life, disease control (e.g., time-to-progression (TTP)), response duration, or response rate? II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib? <p>Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?</p>
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: Update-Recherche (2004 through August 2012)</p> <p>LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien</p> <p>Qualität der Studien: quality of included RCTs, following parameters were considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reporting of the sample-size calculation for the study, • randomization method, • allocation concealment, • blinding, • intention-to-treat (ITT) analysis, final analysis, • early termination, • losses to follow-up, and • ethical approval. <p>Tabellen zur Qualitätsbewertung in der Langversion der LL einsehbar.</p> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Angaben/Kriterien zum GoR und Konsensusfindung.</i></p>
	<p>Ergebnisse</p> <p><u>Efficacy of bortezomib</u></p>

Relapsed or refractory patients:

The combination of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is a recommended treatment option for patients with MM that has relapsed or is refractory to previous treatment who are candidates for further chemotherapy; who have no clinically significant cardiac disease; who have received less than 240 mg/m², or the equivalent cumulative dose of doxorubicin; who have a left ventricular ejection fraction in the normal range; and who would be expected to tolerate the myelosuppression of combination therapy.

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m² given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 of an every-21-days cycle. PLD 30 mg/m² is administered as a one-hour infusion on day 4 of each cycle. Treatment should be continued for eight cycles unless disease progression or unacceptable treatment-related toxicity occurs. Patients who are still responding and who are tolerating therapy well may continue until the criteria of progressive myeloma are met, i.e., at least a 25% increase in the serum monoclonal protein level (which must be an absolute minimum increase of 5 g/L). The treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of complete remission (CR) (as determined by negative electrophoresis and immunofixation).

Key Evidence

One RCT compared bortezomib plus PLD (n=324) to bortezomib alone (n=322) in patients with relapsed or refractory MM (23) and reported that overall survival at 15 months was superior for the combination compared to bortezomib monotherapy (76% vs. 65%; p=0.03). The median time-to-progression was also significantly higher in the PLD plus bortezomib arm (9.3 months vs. 6.5 months, respectively; HR, 1.82; 95% confidence interval [CI], 1.41 to 2.35; p=0.00004). The Hematology Disease Site Group (DSG) opinion is that the treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of CR

Ref. 23: Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25:3892e3901.

Relapsed or refractory Patients not suitable for Bortezomib + PLD:

For patients with MM refractory or relapsed to previous treatment, who are candidates for further chemotherapy but are not candidates for the combination of bortezomib and PLD, bortezomib monotherapy is recommended as a preferred treatment option.

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m²,

given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 for eight three-week cycles, and then on days 1, 8, 15, and 22 for three five-week maintenance cycles.

Key Evidence

One RCT compared bortezomib monotherapy (n=333) to dexamethasone (n=336) in patients with relapsed or refractory MM (21, 22) and reported that the median overall survival was significantly higher for patients who received bortezomib (29.8 months vs. 23.7 months; HR, 0.77; p=0.027). The median time-to-progression was also significantly higher in the bortezomib arm (HR, 0.55; p<0.001). Of note, grade 3 adverse events were more common in the bortezomib arm (61% vs. 44%; p<0.01).

Ref. 21 und 22:

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487e2498.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557e3560.

Toxicity:

Key evidence:

Multiple myeloma: In all patients, bortezomib drug combinations were associated with an increased incidence of peripheral neuropathy and hematologic events, as well as nausea and diarrhea, in contrast to non-bortezomib-containing regimens (8, 15, 16, 21, 23). The subcutaneous route has been shown to be as effective as the intravenous route [30]. The HDSG opinion is that blood count, blood chemistries and creatinine levels should be monitored on days 1 and 8 of each cycle.

References:

[8] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906e917.

[15] Housseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621e4629.

[16] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075e2085.

[21] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487e2498.

[23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892e3901.

Patient subgroups that are more or less likely to benefit from

	<p><u>the use of bortezomib.</u></p> <p>Treatment with bortezomib combinations (i.e. bortezomib with melphalan and prednisone for newly diagnosed patients or either <u>bortezomib and dexamethasone or bortezomib and PLD for those with relapsed or refractory disease</u>) is recommended for all <u>patient subgroups</u> (i.e. patients who are older, patients with impaired renal function, patients with a high risk cytogenetic profile, patients exposed to multiple previous lines of therapy and ASCT and patients with an elevated level of b2-microglobulin).</p> <p><i>Key evidence:</i> <i>In refractory multiple myeloma patients, <u>bortezomib and dexamethasone has been shown to be superior to dexamethasone alone in patients 65 years or older (response rate P = 0.0004; TTP P = 0.002) and patients with International Staging System stage II and III disease (response rate P < 0.0004; TTP P = 0.0002) and patients refractory to the most recent therapy or patients who have previously received greater than one previous line of therapy (response rate P<0.0001 and TTP P<0.0001 for both subgroups) [31], as well as in patients with renal impairment [32]. <u>Bortezomib plus PLD was also more efficacious than bortezomib alone in most subgroups analysed [23,33]. An advantage of bortezomib and PLD compared with bortezomib alone was observed in patients with cytogenetic abnormalities, except for deletion 13q [23].</u></u></i></p> <p><i>References:</i> [23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:3892e3901. [31] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. <i>Br J Haematol</i> 2007;137:429e435. [32] San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. <i>Leukemia</i> 2008;22:842e849. [33] Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. <i>Cancer</i> 2008;112:1529e1537.</p> <p><i>Hinweise zur LL</i></p> <p>The working group members for this topic and the Chair of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this evidence-based series</p>
<p>Barosi G et al., 2012 [1]. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide,</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In this project, we produced drug-specific recommendations targeting the use of new agents for multiple myeloma (MM).</p> <p>Methodik</p>

bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma

Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche innerhalb eines strukturierten Konsensusprozess (conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program)

- Bildung eines Advisory Council (AC)
- Systematischer Literaturreview
- Grading the evidence (GRADE)
- Evidence tables, with short comments on all the predefined dimensions of quality (i.e., study design, quality, consistency, and directness); quantitative summaries of effect for each outcome
- The panel members received the material by mail, and they were asked to individually drafting recommendation by agreeing on benefit/risk ratio profile for each intervention.
- Using a modified Delphi process [8], the list of produced statements was circulated electronically to all participants through two iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion at the meeting, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.
- Final adjudication of the recommendation(s) was made through three face-to-face meetings
- The nominal group technique was used to solve any residual disagreement on the selected items.
- Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories — do it, probably do it, probably don't do it, don't do it — according to GRADE suggestions, and were provided in more detailed form with suggestions and comments derived from consensus of the panel.

Suchzeitraum: English-language publications edited after 2005 until 15.12.2011

Datenbanken: PubMed, the Cochrane Register of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ISI Web of Knowledge, EMBASE, Conference proceedings

LoE/GoR: GRADE

Ergebnisse

Is the use of new agents recommended in patients refractory to or relapsing after first line therapy?

Recommendation:

The Panel claimed that from the evidence so far obtained, both bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and lenalidomide dexamethasone combination should be recommended in patients with refractory or relapsing MM. The decision on what is the best treatment in refractory or relapsed

patients according their previous therapy and time from end of therapy to progression cannot be taken on the basis of the available evidence. The Panel consensually recommended that patients who have a late relapse (relapsing after 12 months from the end of therapy) after a bortezomib-containing regimen should be re-challenged with bortezomib. Early relapsing or refractory to bortezomib should receive lenalidomide with dexamethasone.

Fazit: Use it, weak positive for bortezomib/ pegylated liposomal doxorubicin combination and lenalidomide/dex combination

Evidence:

Thalidomide single agent: no RCT available

Bortezomib single agent: APEX-trial: The quality of evidence was judged weak for the low generalizability and weak directness of the results. The panel judged the benefit of single agent bortezomib overcome the risk (weak positive).

References:

52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2005) Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352:2487–2498

53. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al (2007) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110:3557–3560

Bortezomib–pegylated liposomal doxorubicin (PLD) combination therapy Orlowsky et al. randomized MM patients with progressive disease after response to one or more lines of therapy or refractory to initial treatment to bortezomib and PLD or bortezomib monotherapy (DOXIL-MMY-3001): The panel judged the benefit of bortezomib/PLD combination therapy overcome the risks. The strength of the evidence was judged weak for poor generalizability of the results.

Referenz: 55. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al (2007) Randomized phase III study of pegylated liposomal Doxorubicin plus Bortezomib compared with Bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 28:3892–3901

Lenalidomide–dexamethasone (len/dex) combination: comparison with with high-dose dexamethasone in two RCTs of identical design but different locations. The quality of evidence was judged high.

References:

57. Weber D, Chen C, Niesvizky R et al (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357:2133–2142

58. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357:2123–2132

59. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al (2009) Long-term followup on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23:2147–2152

<p>Chen C et al., 2012 [3]. Lenalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations Report Date: May 30, 2012</p> <p>Siehe auch Chen C et al., 2013 [2] .</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of lenalidomide alone or in combination with other agents in patients with previously untreated or relapsed/refractory multiple myeloma.</p> <p>Fragen:</p> <p>a) Does lenalidomide (alone or in combination with other therapies) improve outcomes in patients with relapsed or refractory (relapsed/refractory) multiple myeloma compared with non-lenalidomide-containing treatments?</p> <p>b) Which multiple myeloma patients, both in the previously untreated and relapsed or refractory groups, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide?</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche in medline, embase, and the Cochrane Library, meeting proceedings and relevant websites • Suchzeitraum: Januar 2000 bis Feb.2012 • Study selection criteria defined • Selection of studies; screened independently by the methodologist and by two clinician members of the Working Group • Hematology dsg developed draft recommendations based both on consensus and on evidence from the systematic review • Internal and External Review <p>LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <p>Status der Leitlinie = „im Review“ → This document will be reviewed in 3 years time to determine if it is still relevant to current practice and to ensure that the recommendations are based on the best-available evidence.</p> <p>Four guideline authors declared they had no conflicts. CC declared receiving trial support from Celgene, and MC declared being a site investigator on a lenalidomide clinical trial (MM-020) sponsored by Celgene. Among the members of the Hematology DSG, RM declared that he received research funding from Celgene; AS declared that he was a principal investigator (PI) in a lenalidomide trial funded by Celgene; DR declared he received funding and was a PI in trials sponsored by Celgene, BMS, Janssen, Johnson & Johnson, Otsuka, Novartis, and Merk; the other</p>

members of the Hematology DSG declared that they had no conflicts of interest.

The internal reviewer and the three RAP members declared that they had no conflicts of interest. Of the four targeted peer reviewers, one declared having received honoraria that exceeded CAD\$5,000 in one year to act as a consultant for Celgene, Roche, and Janssen Ortho and also declared being the PI in a phase 3 lenalidomide trial.

Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen es fehlen Angaben/Kriterien zum LoE und Konsensusfindung.

Ergebnisse

Relapsed or refractory multiple myeloma.

Recommendations

Single-Agent Lenalidomide: Lenalidomide alone cannot be recommended for standard use in the relapsed or refractory setting.

Lenalidomide and Dexamethasone: The combination of lenalidomide and dexamethasone is recommended for myeloma patients who have received at least 1 prior line of therapy.

The recommended dosing is lenalidomide 25 mg daily on days 1–21, plus dexamethasone (either low-dose 40 mg daily on days 1,8,15, and 22, or high-dose 40 mg daily on days 1–4, 9–12, and 17–20) in a 28-day cycle.

Other Lenalidomide Combinations: No other combinations can be recommended.

Key Evidence:

Two seminal studies (1,2): ttp for lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone plus placebo.

Meta-analysis of those two studies: compared with a non-lenalidomide regimen, lenalidomide improved ttp [hazard ratio (hr): 0.35; 95% confidence interval (ci): 0.29 to 0.42; p < 0.00001], os (hr: 0.54; 95% ci: 0.36 to 0.80; p < 0.002), and overall response (hr: 0.50; 95% ci: 0.44 to 0.58; p < 0.00001).

low-dose weekly dexamethasone with lenalidomide appears less toxic [than high dose] when used in the first line (10). From a safety perspective, the Hematology dsg considers low-dose dexamethasone a reasonable option for the relapsed or refractory setting.

No rcts of lenalidomide in combination with other agents in this setting were identified.

References:

1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.

2. Dimopoulos et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.

10. Rajkumar et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.

Subgroups most likely to benefit from treatment with lenalidomide

Recommendation:

For patients with relapsed/refractory multiple myeloma, lenalidomide plus dexamethasone is a reasonable treatment option for the following patient subgroups:

- **Patients with at least one prior line of therapy:** Those patients who are less heavily treated (only one prior line of therapy vs. two or more) appear to benefit the most.
- Patients who have received prior thalidomide or autologous stem cell transplantation (ASCT).
- **Younger or older patients:** Advanced age should not be an absolute contraindication for the use of lenalidomide, as long as any adverse events are carefully monitored.
- **Patients with mild-to-moderate renal failure (creatinine clearance ≥ 30 mL/min and ≤ 60 mL/min):** For patients with severe renal failure (creatinine clearance < 30 mL/min), the Hematology DSG cautions against the use of lenalidomide until additional evidence for its use in this subgroup becomes available.
- Patients with IgA subtype, pre-existing peripheral neuropathy, and different levels of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

Key Evidence:

The subgroup analyses of data are derived primarily from the Rajkumar study¹⁰ in the first-line setting and from pooled data from the Weber and Dimopoulos studies^{1,2,10,18,34,35,39} in the relapsed or refractory setting. These data have been integrated with the clinical expertise of the Hematology dsg to provide support for the recommendations. Evidence to recommend lenalidomide in specific subgroups of previously untreated patients is limited. All subgroup analyses upon which the recommendations are based are retrospective post hoc analyses. In isolation, they represent a weak evidence base and therefore have been integrated with the expert opinion and clinical experience of the Hematology dsg.

References:

1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.

- | |
|---|
| <p>2. Dimopoulos M et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2123–32.</p> <p>10. Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2010;11:29–37.</p> <p>18. Dimopoulos M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. <i>Cancer</i> 2010;116:3807–14.</p> <p>34. Lonial S et al. Effect of len/ dex in mm in different age groups [abstract]. <i>Hematologica</i> 2007;92(suppl 2);171.</p> <p>35. Chanan-Khan A et al. Lenalidomide (l) in combination with dexamethasone (d) improves survival and time to progression in elderly patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (mm) [abstract 3553]. <i>Blood</i> 2006;108:1014</p> <p>39. Stadtmauer EA et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i> 2009;82:426–32.</p> |
|---|

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2017 [21].</p> <p>Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib</p> <p>Technology appraisal guidance 427</p>	<p>1.1 Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse ; that is, <u>after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib</u>, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>1.2 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with pomalidomide was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p><i>Committee discussion</i> Treatment pathway</p> <p>4.3 The committee considered the likely position of pomalidomide with dexamethasone in the treatment pathway for relapsed and refractory multiple myeloma, noting that its marketing authorisation specified that it should only be used after at least 2 previous treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib. The committee was aware that NICE currently recommends lenalidomide as third-line treatment, and it asked the experts if this reflects clinical practice. The clinical experts confirmed that for most patients, lenalidomide is offered at third line, after thalidomide then bortezomib (they clarified that a small proportion of people had received lenalidomide at second line through the Cancer Drugs Fund). The experts agreed that the evidence for pomalidomide with dexamethasone in this indication was largely for patients whose disease was heavily pre-treated, which was consistent with using it after 3 or more previous therapies. The committee concluded that the appropriate positioning of pomalidomide, in line with clinical practice and the evidence base was after third or subsequent relapse (that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib) and that this positioning would be the focus of its considerations. [...]</p> <p><u>Summary of appraisal committee's key conclusions</u> Evidence for clinical effectiveness: The company presented evidence from MM-003, a phase III, open-label trial that compared pomalidomide plus low-dose dexamethasone with high-dose dexamethasone alone. The committee agreed that high-dose dexamethasone was a reasonable proxy for the clinical effectiveness of conventional chemotherapy. Because there was no direct evidence other than for conventional chemotherapy, the company selected individual treatment arms from available studies and ran separate analyses comparing pomalidomide and low-dose dexamethasone with each of the comparators.</p> <p>Estimate of the size of the clinical effectiveness: Pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with high-dose dexamethasone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival gain of 1.8 months in favour of pomalidomide. • Overall survival gain between 4.6 months and 7.0 months in favour of pomalidomide. <p>Pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with bendamustine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival benefit of 4.2 months compared with 3.3 months in favour of pomalidomide. • Overall survival gain of 16.5-month compared with 8.1 months in favour of pomalidomide. <p>Pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with panobinostat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival benefit of 4.1 months compared with 5.3 months for panobinostat. • Overall survival benefit of 12.4 months compared with 17.5 months for panobinostat. <p>Evidence for cost effectiveness: [...] Key conclusion: [...] The committee acknowledged that the indirect comparisons were associated with considerable uncertainty but recognised that the company had presented the best evidence available. The most plausible ICERs for pomalidomide with low-dose dexamethasone compared with conventional chemotherapy and bendamustine with thalidomide and dexamethasone were below £50,000 per QALY gained, and the committee concluded that pomalidomide meets the end-of-life criteria compared with bendamustine and conventional chemotherapy. The end-of-life criterion for an additional 3 months survival gain was not met for the comparison with panobinostat with bortezomib and dexamethasone and the ICERs reflected 'savings perQALY lost'; that is, pomalidomide was less effective but less costly. The committee noted its conclusion in section 4.15 that the savings per QALY lost for pomalidomide compared with panobinostat were high enough for it to be considered a cost-effective use of NHS resources without applying the end-of-life criteria.</p>
--	--

<p>NICE, 2016 [20].</p> <p>Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. NICE technology appraisal guidance 380.</p>	<p>1.1 Panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating multiple myeloma, that is, for 'adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have received at least 2 prior regimens including bortezomib and an immunomodulatory agent' when the company provides panobinostat with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p><i>Committee discussion</i> Key conclusion [...] The Committee accepted that the results from the PANORAMA-1 trial used in the post hoc subgroup analysis demonstrated that panobinostat plus bortezomib and dexamethasone was clinically more effective than bortezomib plus dexamethasone based on the interim and final overall survival data. The Committee considered the company's matching adjusted indirect comparison of panobinostat plus bortezomib and dexamethasone with lenalidomide plus dexamethasone. The Committee noted the limitations of the company's comparison but accepted that the hazard ratio results suggested that panobinostat plus bortezomib and dexamethasone had a similar level of clinical effectiveness to lenalidomide plus dexamethasone. Considering all of the new cost-effectiveness evidence available for this comparison, which included the updated patient access scheme, the Committee agreed that the ICER was likely to be no higher than £25,000 per QALY gained and therefore within the range that would normally be considered a cost-effective use of NHS resources (£20,000 to £30,000 per QALY gained).</p>
<p>NICE, 2007 [18].</p> <p>Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 129</p>	<p>Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) and • the manufacturer rebates the full cost of bortezomib for people who, after a maximum of four cycles of treatment, have less than a partial response (as defined above). <p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission approached the decision problem by comparing the clinical effectiveness of <u>bortezomib with that of high-dose dexamethasone (HDD), based on the results of the APEX</u> (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) randomised controlled trial (RCT). The population considered was people with multiple myeloma at first or subsequent relapse; however, the manufacturer's submission placed emphasis on patients at first relapse.</p> <p>In an interim analysis of the APEX trial (median follow-up of 8.3 months), it was found that people receiving bortezomib had a statistically significantly longer median time to disease progression compared with people receiving HDD (6.2 months compared with 3.5 months, hazard ratio 0.55, 95% confidence interval 0.44 to 0.69; $p < 0.001$). They also had a significantly improved overall survival (hazard ratio 0.57, 95% confidence interval 0.40 to 0.81; $p = 0.001$) and a significantly higher overall (complete or partial) response rate (38% compared with 18%; $p < 0.001$). Updated analyses were performed at 15.8 months and 22 months of follow-up. At 22 months follow-up, the median overall length of survival in the intention to treat population was 29.8 months in the bortezomib arm compared with 23.7 months in the HDD arm.</p> <p>Consideration of the evidence</p> <p>The Committee understood that bortezomib has a novel mechanism of action and that the APEX trial has established bortezomib as an evidence based treatment for relapsed multiple myeloma. It concluded that <u>bortezomib is considered a clinically important treatment</u> for patients with multiple myeloma at both first and subsequent relapse.</p>

	<p>Clinical effectiveness</p> <p>The Committee discussed the methods and results of the APEX study and considered the issues raised about the study in the ERG report. Taking all issues into account, the Committee concluded that the APEX study constitutes <u>clear evidence that bortezomib monotherapy is more clinically effective than HDD monotherapy</u> for the treatment of relapsed multiple myeloma.</p>
<p>NICE, 2009 [19].</p> <p>Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 171</p>	<p>Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies, with the following condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The drug cost of lenalidomide (excluding any related costs) for people who remain on treatment for more than 26 cycles (each of 28 days; normally a period of 2 years) will be met by the manufacturer. <p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer produced an analysis of the clinical and cost effectiveness of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who had received at least one prior therapy. This included people at first and subsequent relapse and people who had progressive disease after two or more cycles of antimyeloma treatment.</p> <p>Two randomised controlled trials (RCTs), of identical design but differing in their locations (MM-009 and MM-010), compared treatment with lenalidomide plus dexamethasone (len/dex) with dexamethasone alone for patients with multiple myeloma who had received at least one prior therapy. The trials enrolled 353 and 351 patients, respectively (n = 704).</p> <p><u>For the pooled trials, the subgroup of patients who had received one prior therapy had a median survival of 169.1 weeks in the len/dex arm compared with 145.4 weeks in the dexamethasone arm.</u></p> <p><u>Indirect comparison: Bortezomib vs. Lenalidomid and Dexamethason:</u> An indirect comparison was undertaken to compare len/dex with bortezomib monotherapy because there were no head-to-head trials. The results of the trials for len/dex were compared with the results of the Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) RCT. The APEX study compared bortezomib with high-dose dexamethasone. For median TTP, len/dex had a 34-week advantage over bortezomib for people who had received one prior therapy only, and there were no statistically significant differences for the secondary outcomes of complete response, partial response and progressive disease. However, this analysis is limited by the small number of data points. In addition, the common comparator (high-dose dexamethasone) was an active treatment and was not used in the same dose across the trials, and the definition of response differed between the trials.</p> <p>Consideration of the evidence:</p> <p>The Committee heard from clinical specialists and patient experts that <u>lenalidomide is an important advance in the treatment of multiple myeloma</u> and could be considered as an alternative to bortezomib (currently recommended as a treatment option in NICE technology appraisal guidance 129) at first relapse. The Committee noted the importance that patients, their carers and physicians placed on having effective options to treat multiple myeloma at presentation and at subsequent relapses. However, it understood that <u>the optimal sequence of agents to use is as yet unclear and depends on several factors</u>, including a person's treatment history, comorbidities and disease characteristics.</p> <p>The Committee concluded that the <u>len/dex combination improved outcomes in people with relapsed multiple myeloma</u> when compared with dexamethasone. This <u>included people who had received either one or two or more prior therapies</u>, and when prior therapies included the use of thalidomide.</p> <p>The Committee next discussed the relative effectiveness of len/dex compared with bortezomib. It noted that the evidence for the effectiveness of len/dex compared with bortezomib monotherapy was derived from an indirect comparison via the common comparator of high-dose dexamethasone. It considered that there was uncertainty in the results of the indirect comparison because of heterogeneity between the studies, such as differences in the regimen of dexamethasone and the definition of response. The Committee noted that there was additional uncertainty in interpreting the context of current practice, <u>as it understood that bortezomib is usually used in combination with dexamethasone in clinical practice.</u></p>

	<p>The Committee discussed the adverse effects associated with lenalidomide. It noted that from the patients' viewpoint lenalidomide is associated with a more favourable adverse effect profile <u>than most other regimens</u> and agents used in the management of relapsed multiple myeloma. It heard from clinical specialists and patient experts that <u>lenalidomide might be particularly useful for people with pre-existing peripheral neuropathy</u>, in whom the use of bortezomib at first relapse is restricted. However, the Committee noted that <u>lenalidomide is associated with a statistically significant increased risk of venous thrombosis and embolism</u>. It heard from clinical specialists that this risk is usually managed with prophylaxis in the form of low-dose aspirin in people with multiple myeloma. However, in people with a history of venous thromboembolism or other relevant risk factors, the use of warfarin or low-molecular-weight heparin would be considered. The Committee heard that with such prophylaxis the risk would return to baseline levels.</p> <p><u>Hinweis</u> Die Empfehlung von Lenalidomid + Dexamethason nach zwei vorangegangenen Therapien fußt teils auf ökonomischen Aspekten. Hier ist vorrangig die Evidenz für die Anwendung von Lenalidomid + Dexamethason nach einer vorangegangenen Therapie dargestellt.</p>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
2	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ti,ab,kw
3	myeloma or myelomas:ti,ab,kw
4	#2 next #3
5	"Kahler Disease*" or Myelomatosis or Myelomatoses:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]
3	(myeloma[Title/Abstract] OR myelomas[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease"[Title/Abstract] OR Myelomatosis[Title/Abstract]) OR Myelomatoses[Title/Abstract]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
8	((#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract])
3	(myeloma[Title/Abstract]) OR myelomas[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease"[Title/Abstract]) OR Myelomatosis[Title/Abstract]) OR Myelomatoses[Title/Abstract])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
8	((#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur:

1. **Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al.** SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2012;91(6):875-888.
2. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20(2):e136-149.
3. **Chen C, Baldassarre FG, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in Multiple Myeloma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-based Care, Evidence-Based Series; Band 6-5 Version 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Ixazomib vom 6. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/275/>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Pomalidomid vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 02. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2606/>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Daratumumab vom 1. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2772/>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Elotuzumab vom 01. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2774/>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Panobinostat vom 17. März 2016 [online]. Berlin

- (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/193/>.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – (neues Anwendungsgebiet - Kombination mit Dexamethason allein) vom 19. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/257/>.
 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 15. Juni 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2973/>.
 12. **Kouroukis CT, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26(2):110-119.
 13. **Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K.** Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 6-18 Version 2 in review). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34323>.
 14. **Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. Curr Oncol 2014;21(4):e573-603.
 15. **Lopuch S, Kawalec P, Wisniewska N.** Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Hematology 2015;20(1):1-10.
 16. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
 17. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
 18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma; last update 12.2012 [online]. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 129). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta129/resources/bortezomib-monotherapy-for-relapsed-multiple-myeloma-82598141743045>.
 19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy; last update 04/2014 [online]. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 171). URL:

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta171/resources/lenalidomide-for-the-treatment-of-multiple-myeloma-in-people-who-have-received-at-least-one-prior-therapy-82598430636997>.

20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 380). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/resources/panobinostat-for-treating-multiple-myeloma-after-at-least-2-previous-treatments-82602842988229>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 427). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>.
22. **Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY**. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(9):1215-1222.
23. **Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y**. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:249-255.
24. **Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA**. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;67:21-37.
25. **Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC**. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354.