



**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)**

Vom 19. Januar 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Carfilzomib (Kyprolis®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des neuen Anwendungsgebiets des Wirkstoffs Carfilzomib ist der 1. August 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. Juli 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der Wirkstoff Carfilzomib ist seit 15. Dezember 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Carfilzomib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des von der Geschäftsstelle erstellen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Carfilzomib (Kyprolis®) gemäß Fachinformation²

Kyprolis ist in Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegt geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die der Zulassung zugrundeliegende ENDEAVOR-Studie: „A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma“ vorgelegt. Die pivotale ENDEAVOR-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (n= 465) im Vergleich zu Bortezomib mit Dexamethason (n= 464) in Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplen Myelom untersucht. Die Studienpopulation umfasst Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben.

Patienten wurden stratifiziert randomisiert nach vorheriger Proteasomtherapie, ISS-Stadium, Anzahl vorheriger Therapien und Wahl der Applikation von Bortezomib und im Verhältnis 1:1 dem Verumarm (Cd: Carfilzomib und Dexamethason) oder dem Kontrollarm (Vd: Bortezomib und Dexamethason) zugeordnet. Die Behandlung erfolgte im Verumarm in 28-d-Zyklen und im Kontrollarm in 21-d-Zyklen bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Arztentscheidung, Rückzug der Einverständniserklärung oder Tod. Nach Beendigung der Studienmedikation gehen die Teilnehmer in die Langzeitnachbeobachtung über. Dabei werden alle 28 Tage das Auftreten eines Krankheitsprogresses bzw. nach Krankheitsprogress alle drei Monate auf Überleben überprüft. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben (PFS). Weitere Endpunkte umfassten u. a. Gesamtüberleben (OS), Ansprechen, Neuropathie, Sicherheit und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und FACT/GOG-NTx).

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die ENDEAVOR-Studie noch nicht endgültig abgeschlossen, da die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben noch ausstehen. Die Studie wurde bezüglich des PFS beendet, da die a priori definierte Anzahl an Ereignissen erreicht wurde. Der relevante Datenschnitt der Interimsanalyse fand am 10. November 2014 (ereignisgetrieben

² Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „Kyprolis 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“. Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf o.g. Anwendungsgebiet. Über Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason wurde am 2. Juni 2016 beschlossen.

bei Erreichen von mindestens 395 PFS-Ereignissen) statt. Dies ist die Grundlage der Darstellung der Endpunkte. Der Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 2. März 2016 wird nicht berücksichtigt, da dieser Datenschnitt nicht a priori geplant war.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Er war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Zum Zeitpunkt der relevanten Interimsanalyse am 10. November 2014 wurde die mediane Überlebenszeit im Carfilzomibarm noch nicht erreicht, so dass eine Angabe des Unterschieds im medianen Überleben zwischen den Studienarmen nicht möglich ist. Im Carfilzomibarm verstarben 75 (16,2%) Patienten und im Vergleichsarm 88 (18,9%) Patienten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die finale Auswertung zur Mortalität steht noch aus und soll bei Vorliegen von 496 Ereignissen durchgeführt werden.

Daher lassen die Ergebnisse bisher keine Beurteilung der Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

Morbidität

PFS

Der Endpunkt PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogress oder Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Es handelt sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus Mortalität oder der Krankheitsprogression gemäß der Definition der IMWG-Kriterien zusammensetzt. Die Komponente Mortalität des Endpunkts PFS ist patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der ENDEAVOR-Studie im Carfilzomib-Arm 18,7 Monate [95%-KI: 15,6; n.b] und im Vergleichsarm 9,4 Monate [95%-KI: 8,4; 10,4]; HR 0,53 [95%-KI: 0,44; 0,65]; $p < 0,001$. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zeit bis zu Beginn der nachfolgenden Therapie

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Behandlung“ stellt nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und kann nicht abschließend beurteilt werden. Die Auswirkungen weiterer Folgetherapien sollten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln. Diese Daten liegen jedoch nicht vor.

Zudem wurde der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie“ post-hoc festgelegt und definiert als Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelom-Therapie. Der gesamte Zeitraum der Einnahme der Studienmedikation ist somit mitumfasst und es bleibt unklar, in welchem Umfang dieser Endpunkt auch

therapiefreie Zeiten umfasst. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier die Relevanz des Endpunktes nicht hinreichend dargelegt. Auch konnte nicht nachvollzogen werden, welche Kriterien zu der patientenindividuellen Therapieentscheidung geführt haben, eine erneute (Chemo-)Therapie nach Progress durchzuführen. In der vorliegenden Indikation kommt eine Vielzahl an möglichen Folgetherapien infrage, zu deren Umsetzung jedoch keine Informationen vorliegen.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Behandlung“ wird für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Symptomatik

Zur Bewertung von Therapieeffekten auf die Symptomatik konnten Daten der Symptomskalen (Schmerzen, Fatigue sowie Übelkeit/Erbrechen) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden, nachdem im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Responderanalysen nachgereicht und im Amendment zur Nutzenbewertung bewertet wurden. Die methodische Auseinandersetzung mit diesen Responderanalysen findet sich bei der Lebensqualität.

Für die Symptome „Schmerzen“ sowie „Fatigue“ zeigte sich kein Vorteil für die Behandlung mit Carfilzomib. Hinsichtlich von „Übelkeit/Erbrechen“ zeigte sich ein Vorteil für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. Es bestehen jedoch Unsicherheiten aufgrund des unten aufgezeigten Verzerrungspotentials und den fehlenden Informationen zur Methodik.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde im Verlauf der Studie ENDEAVOR-Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und FACT-GOG-Ntx erhoben. Alle drei stellen valide Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 umfassen Wertebereiche zwischen 0 und 100, wobei für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, die Funktionsskalen „Physis“ und „Rolle“ ein hoher Score-Wert und für die Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“ sowie „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen“ ein niedriger Score-Wert einen besseren Gesundheitszustand reflektieren. Die Skala des FACT/GOG-Ntx umfasst Werte von 0 bis 44 und höhere Werte bilden eine höhere Lebensqualität ab. Die Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden alle 4 Wochen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Instrumente bezogen auf die zur Verfügung stehenden Personen war im Kontrollarm etwas geringer als im Verumarm, aber lag fast zu allen Zeitpunkten bei über 80 %. Bezieht man den Rücklauf auf die Anzahl der randomisierten Personen, so war bereits sehr früh im Studienverlauf der Rücklauf bei unter 70 % bis hin zu < 3 % zu Studienwoche 72. Aus dem Fragebogen QLQ-MY20 wurden nur 2 Skalen ausgewertet.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte MMRM-Modell wurde aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen: das MMRM-Modell umfasste einen Zeitraum von 72 Wochen, obwohl die mediane Beobachtungsdauer weniger als 1 Jahr betrug. Aus den teils kurzen Nachbeobachtungszeiten ergaben sich bei einem Großteil der Patienten über 72 Wochen viele fehlende Werte. Durch diese fehlenden Werte ist kein Rückschluss basierend auf den MMRM-Ergebnissen auf die Studienpopulation über den Zeitraum von 72 Wochen möglich. Außerdem wurden im MMRM-Modell fehlende Werte innerhalb einer Skala unter der Annahme „Missing at Random“ imputiert. Diese Annahme

könnte im Verlauf der Studie zunehmend verletzt sein und zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Zudem wurde die Lebensqualität über den Abbruch der Therapie hinaus nicht erhoben und es ist unklar, wie mit diesen fehlenden Werten umgegangen wurde. Der Abbruch der Therapie ist vermutlich eher mit einem Abfall als einem Anstieg der Lebensqualität verbunden. Diese potentielle Verringerung der Lebensqualität konnte nicht über die zur Verfügung stehenden Daten abgebildet werden. Dies betrifft einen Großteil der Studienpopulation, beispielsweise durch das Ereignis Krankheitsprogress, der bei 32% der Patienten im Verum- und 49% der Patienten im Kontrollarm bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts auftrat.

Die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorlegten post-hoc durchgeführten Responder-Überlebenszeitanalysen wurde im Amendment zur Nutzenbewertung bewertet. Diese wurden über den Studienzeitraum von 72 Wochen unter Berücksichtigung aller Erhebungszeitpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wurden jene Patienten als Responder gewertet, die eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Scores im Vergleich zu Baseline zeigten. Für FACT/GOG-Ntx wurden Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zu Baseline als Responder gewertet. Unter Berücksichtigung aller Erhebungszeitpunkte zeigte sich für die Skalen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Physis“ sowie „Übelkeit/Erbrechen“ (hier siehe Symptomatik) des EORTC QLQ-C30, für die Skala „Nebenwirkungen“ des EORTC QLQ-MY20 und für den FACT/GOG-Ntx statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Carfilzomib im Vergleich zur Therapie mit Bortezomib.

Die Responder-Überlebenszeitanalysen unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, da weiterführende Informationen zur Methodik z.B. Zensierungsregeln, Erfüllung zentraler Annahmen zur Durchführung einer Cox-Überlebenszeitanalyse unklar sind. Des Weiteren könnte informierte Zensierung durch das Auftreten der Ereignisse Tod und Krankheitsprogress vorliegen und durch das offene Studiendesign könnte die Einschätzung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglicherweise verzerrt sein.

Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein Zusatznutzen von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vor. Es bestehen jedoch Unsicherheiten aufgrund des aufgezeigten Verzerrungspotentials und den fehlenden Informationen zur Methodik.

Nebenwirkungen

Bei fast allen Studienteilnehmern der ENDEAVOR-Studie traten unerwünschte Ereignisse (UE) im Verlauf der Studie auf. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten – im Verumarm 39,9 Wochen und im Kontrollarm 26,8 Wochen – wurden die Effektschätzer für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE, UE, die zum Tode führten sowie Therapieabbrüche wegen UE unter Berücksichtigung der Expositionszeit berechnet. Bei den UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , bei SUE und UE, die zum Tod führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. UE, die zum Abbruch einer Studienmedikation führten, traten unter Berücksichtigung der Expositionszeit statistisch signifikant seltener unter der Therapie mit Carfilzomib als unter Bortezomib auf.

Der pharmazeutische Unternehmer legte in der schriftlichen Stellungnahme Informationen zum Risiko des Auftretens von SUE \geq Grad 3 vor. Für diesen Endpunkt zeigten sich unter Berücksichtigung der Expositionszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Die nachgereichten Daten zur Endpunktkategorie Sicherheit stützen die bisherige Einschätzung der Nutzenbewertung.

Bei der Darstellung von UE auf Basis der MedDRA Systemorganklassen (SOC), die mit einer Inzidenz von mindestens 10% in einem der Studienarme auftraten, zeigten sich Unterschiede von mindestens 10%-Punkten für „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“, „Gefäßerkrankungen“ und „kardiale Erkrankungen“ zuungunsten von Carfilzomib und für die SOC „Erkrankung des Nervensystems“ zugunsten von Carfilzomib.

Darüber hinaus wurden numerische Unterschiede von mehr als 5%-Punkten für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 für den Preferred Term Hypertonus zuungunsten von Carfilzomib beobachtet.

Für die UE auf Basis von SOCs und die einzelnen Preferred Terms der UE des CTCAE-Grades ≥ 3 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch keine zeitadjustierten Effektschätzer berechnet. Daher können diese Ergebnisse nicht vergleichend quantifiziert werden und deshalb lediglich als Signale für mögliche insbesondere kardiovaskuläre Risiken von Carfilzomib gewertet werden.

Periphere Neuropathien

Periphere Neuropathien sind häufige und für den Patienten belastende UE und zum Teil irreversibel. Eine Verringerung von peripheren Neuropathien ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Periphere Neuropathien des CTC-Grad ≥ 2 traten im Verumarm bei 28 (6%) Patienten und im Kontrollarm bei 146 (32%) Patienten auf (RR 0,19 [95%-KI: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$). Periphere Neuropathien des CTC-Grad ≥ 3 traten im Verumarm bei 10 (2,2%) Patienten und im Kontrollarm bei 37 (8,1%) Patienten auf (RR 0,27 [95%-KI: 0,13; 0,53]; $p < 0,0001$).

Der pharmazeutische Unternehmer legte in der schriftlichen Stellungnahme expositionszeit-adjustierte Ergebnisse zum Auftreten peripher Neuropathieereignisse nach CTCAE-Grad vor. Auch unter Berücksichtigung der Expositionszeit der jeweiligen Studienarme zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib im Endpunkt periphere Neuropathieereignisse des Grades ≥ 2 und ≥ 3 . Unterscheidet sich die Behandlungsdauer zwischen den Armen, so sind unadjustierte Risikoschätzer verzerrt. Bei Berücksichtigung der Expositionszeit sollte das Risiko für das Auftreten der betrachteten Ereignisse über die Zeit konstant sein. Periphere Neuropathien traten allerdings größtenteils in den ersten 6 Studienmonaten auf, so dass durch die längere Beobachtungszeit im Carfilzomibarm eine Verzerrung zugunsten der Studienmedikation vorliegen könnte. Es zeigten sich jedoch sowohl in der nicht-adjustierten als auch in der expositionszeitadjustierten Analyse konsistente qualitative Ergebnisse zugunsten von Carfilzomib.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegen aus der Studie ENDEAVOR gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib im Kombination mit Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung

der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen, unterstützt durch die Daten zu Lebensqualität und Morbidität, unter Berücksichtigung der Signale insbesondere für kardiovaskuläre Risiken unter Carfilzomib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu der Bewertung, dass des Ausmaßes des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, gering ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde sowie der Beschluss zu Carfilzomib vom 2. Juni 2016. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

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: 17. November 2016):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2017).

Verbrauch

In Kombination mit Dexamethason wird Kyprolis als 30-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28) angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus. Kyprolis wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 56 mg/m² (maximale Dosis von 123 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.

Bei der Kombination von Kyprolis mit Dexamethason allein wird Dexamethason oral oder intravenös mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der 28-tägigen Zyklen angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Carfilzomib	1.Zyklus: 20 mg/m ² an Tag 1,2 und 56 mg/m ² an Tag 8,9,15,16; Ab 2. Zyklus: 56 mg/m ² an Tag 1,2,8,9,15,16	78	6	78
Dexamethason	20 mg oral an Tag 1,2,8,9,15,16,22,23	104	8	104

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke pro Durchstechflasche/Tablette	Menge pro Packung (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
Carfilzomib	10 mg	1	154 (1. Jahr) 156 (2. Jahr)
	30 mg	1	78 (1. Jahr) 78 (2. Jahr)
	60 mg	1	76 (1. Jahr) 78 (2. Jahr)
Dexamethason oral	8 mg	100	260 (1.Jahr)

Dosierung

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).

Die Dosierung von Carfilzomib ist initial 20 mg/m² = 37,8 mg (Tag 1, 2 des 1. Zyklus) und ab Tag 8 des 1. Zyklus 56 mg/m² = 105,84 mg.

Gemäß Fachinformation sollen an den vorgegebenen Tagen jeweils 20 mg Dexamethason gegeben werden. Da derzeit keine Tablette a 20 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 2,5 Tabletten à 8 mg eingenommen werden.

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:					
Carfilzomib	1.Zyklus Tag 1,2: 20 mg/m ² ; danach 56 mg/m ²	1.Zyklus Tag 1,2: 37,8 mg; danach 105,84 mg	1.Zyklus Tag 1,2: 10 mg + 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	1. Jahr: 154 x 10 mg 78 x 30 mg 76 x 60 mg 2. Jahr 156 x 10 mg 78 x 30 mg 78 x 60 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Dexamethason	20 mg	20 mg	2,5 x 8 mg	104	260 Tabletten

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Carfilzomib	10 mg: 293,20 €	275,80 € [1,77 € ³ ; 15,63 ⁴ €]
	30 mg: 857,64 €	808,99 € [1,77 € ³ ; 46,88 € ⁴]
	60 mg 1698,93 €	1603,41 € [1,77 € ³ ; 93,75 € ⁴]
Dexamethason	123,07 ⁵ €	112,43 €

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 € ³ ; 8,87 ⁴ €]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 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 bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) 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 (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen

⁵ Festbetrag der Stufe 1

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, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	81 €	6	78	6.318 €

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

Am 29. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Carfilzomib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2016 statt.

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 10. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Dezember 2016 3. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen, die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens sowie des Amendments zur Dossierbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken