

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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten.....	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	14
6. Anhang	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen	26
2. Bewertungsentscheidung.....	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	34
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH	37
5.2 Stellungnahme Prof. Weisel u.a., German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG).....	83
5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	92
5.4 Stellungnahme der Takeda GmbH	97
5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	116

5.6	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	139
5.7	Stellungnahme der DGHO	144
5.8	Stellungnahme Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	157
5.9	Stellungnahme der Celgene GmbH	167
5.10	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	173
5.11	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	182
D.	Anlagen.....	188
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	188

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.

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 Halbs. 1 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 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Carfilzomib ist der 15. Dezember 2015. 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 15. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Carfilzomib zur Behandlung des multiplen Myeloms 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 Halbs. 1 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 15. März 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 G15-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die der Zulassung zugrunde liegende Studie ASPIRE PX-171-009 vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (n=396) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (n=396) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom untersucht wurde. Die Studienpopulation schloss Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom ein, die mindestens eine aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben und keinen Progress unter bestimmten Therapien zeigten. Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die ASPIRE Studie noch nicht abgeschlossen und die finalen Ergebnisse stehen aus. Die Gesamtstudiendauer ist ereignisabhängig (PFS-Ereignisse). Der Nutzenbewertung liegt die Auswertung der Daten zur 2. Interimsanalyse vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ASPIRE wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Er war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen die Ergebnisse der zweiten, vorab geplanten Interimsanalyse nach Erreichen von insgesamt 305 Ereignissen (entspricht 60% der erwarteten Ereignisse) vor: es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,79 [95% 0,63;0,99]; $p = 0,0182$. Auch wenn man von einem Vorteil im Überleben ausgehen muss, ist eine Angabe des Unterschieds in Monaten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da in beiden Armen der präspezifizierte Median zur statistischen Auswertung diesbezüglich noch nicht erreicht ist. Die finalen Ergebnisse zur Mortalität stehen noch aus.

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

Morbidität

PFS

Der primäre 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 ASPIRE Studie im Carfilzomib-Arm 26,3 Monate [95%-KI: 23,3 – 30,5] und im Vergleichsarm 17,6 Monate [95%-KI: 15,0 – 20,6]. Die Hazard Ratio beträgt 0,69 [95%-KI: 0,57 – 0,83]; $p < 0,001$.

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.

Lebensqualität

Die Lebensqualität im Verlauf der Studie ASPIRE wurde mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Die Rücklaufquoten lagen bei ca. 80% bezogen auf die erwarteten Studienteilnehmer. Wird jedoch die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt für einen Rücklauf infrage kommenden Studienteilnehmer unter Einbeziehung der Teilnehmer mit Progress zu Grunde gelegt, sind diese deutlich niedriger. Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 waren zu allen Zeitpunkten und über den untersuchten Gesamtzeitraum von 18 Carfilzomib-Zyklen statistisch signifikant. Baseline-Unterschiede lagen nicht vor. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist jedoch aufgrund fehlender Validität der Schwellenwerte zur minimal important difference (MID) unklar. Die Unterschiede gemessen mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 waren zwischen den beiden Studienarmen nicht signifikant (Skala „Krankheitssymptome“).

Obwohl die Ergebnisse des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Carfilzomib zeigten, konnte dieser Vorteil im Carfilzomib-Arm mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC-QLQ-MY20 nicht bestätigt werden. Das offene Studiendesign erschwert zudem die Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

Hinsichtlich der Lebensqualität lässt sich ein Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollintervention erkennen. Insgesamt ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Lebensqualität durch die methodischen Schwächen jedoch eingeschränkt und lässt keine Aussage zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Numerisch wurden im Verumarm mehr UE beobachtet als im Kontrollarm; die längere Behandlungsdauer im Verumarm sollte dabei jedoch berücksichtigt werden. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für „SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ zuungunsten von Carfilzomib (RR 1,21 [1,05; 1,39]). In mehreren Kategorien innerhalb der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die sich in mind. 5 %-Punkten zwischen den beiden Studienarmen unterschieden (Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Husten, Diarrhö, Nausea, venöse thromboembolische Ereignisse), sind Patienten im Carfilzomibarm statistisch signifikant häufiger von Nebenwirkungen betroffen als im Kontrollarm.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID unklar. Zudem liegen negative Effekte bei den Nebenwirkungen vor. Endgültige Studiendaten stehen jedoch noch aus.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nicht abschließend beurteilt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die endgültigen Studiendaten stehen noch aus.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Carfilzomib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Zwischenauswertung der Zulassungsstudie ASPIRE PX-171-009. Dabei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie, in der Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (n=396) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (n=396) untersucht wurde. Die Studie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Die abschließenden Auswertungen der Studie – insbesondere in Bezug auf die Daten zum Gesamtüberleben – sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib relevant. Die genannten Ergebnisse sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen. Daher ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Carfilzomib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Carfilzomib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend 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. 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: 12. April 2016):

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 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. Mai 2016).

Behandlungsdauer:

Carfilzomib wird als 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. Carfilzomib 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 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden. Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind (siehe Abschnitt 5.1).

Carfilzomib wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet. Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für die ersten 13 Zyklen (1. Jahr) dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre weichen von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr ab und sind in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Carfilzomib	1.Zyklus: 20 mg/m ² an Tag 1,2 und 27 mg/m ² an Tag 8,9,15,16; 2.-12.Zyklus: 27 mg/m ² an Tag 1,2,8,9,15,16; Ab 13. Zyklus: 27 mg/m ² an Tag 1,2,15,16	1.-13. Zyklus: 76 (1.Jahr) Ab 14. Zyklus: 52 (ab 2.Jahr)	1. -12. Zyklus: 6 Ab 13. Zyklus: 4	76 (1.Jahr) 52 (ab 2. Jahr)
Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21	273 (1.Jahr) 273 (ab 2.Jahr)	21	273 (1.Jahr) 273 (ab 2.Jahr)
Dexamethason	40 mg oral an Tag 1,8,15,22	52 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)	4	52 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
Carfilzomib	60 mg pro Durchstechflasche	1	76 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)
Lenalidomid	25 mg	21	273 (1.Jahr) 273 (ab 2.Jahr)
Dexamethason oral	8 mg	100	260 (1.Jahr) 260 (ab 2.Jahr)

Carfilzomib

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 (Tag 1, 2 des 1. Zyklus) (maximale Dosis von 44 mg) und ab Tag 8 des 1. Zyklus 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg). Ausgehend von der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2013 = KOF 1,89 m² ist die Dosierung von Carfilzomib initial 20 mg/m² = 37,8 mg (Tag 1, 2 des 1. Zyklus) und ab Tag 8 des 1. Zyklus 27 mg/m² = 51,03 mg.

Gemäß Fachinformation sollen an den vorgegebenen Tagen jeweils 40 mg Dexamethason gegeben werden. Da derzeit keine Tablette a 40 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 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 27 mg/m ²	1.Zyklus Tag 1,2: 37,8 mg; danach 51,03 mg	60 mg	1.Jahr 76 2.Jahr 52	76 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lenalidomid	25 mg	25 mg	25 mg	273	273 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					(1.Jahr) 273 Tabletten (ab 2.Jahr)
Dexamethason	40 mg	40 mg	5 x 8 mg	52	260 Tabletten (1.Jahr) 260 Tabletten (ab 2.Jahr)

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Carfilzomib	1698,93 €	1603,41 € [1,77 € ² ; 93,75 € ³]
Lenalidomid	7912,21 €	7459,15 € [1,77 € ² ; 451,29 € ³]
Dexamethason	123,07 € ^{4, 5}	112,43 € [1,77 € ² ; 8,87 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

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.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ Festbetrag Stufe I

⁵ 100 Tabletten

Kosten für zusätzliche 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.

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 25. Februar 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 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 €	1. -12. Zyklus: 6 Ab 13. Zyklus: 4	76 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)	6 156 € (1.Jahr) 4 212 € (ab 2.Jahr)

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 am 20. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Carfilzomib ist der 15. Dezember 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 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 5. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 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 24. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. April 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Mai 2016 17. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimit- teln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 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 4. Mai 2016 (BAnz AT 16.06.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt:**

Carfilzomib

Beschluss vom: 2. Juni 2016

In Kraft getreten am: 2. Juni 2016

BAnz AT 28.06.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

Carfilzomib (Kyprolis[®]) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus ASPIRE PX-171-009, 2. Datenschnitt^{1, 2}

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX (n = 396)	Kontrollarm LEN + DEX (n = 396)	Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
Mortalität			
Mediane Gesamtüberlebensdauer ^{a)} (95 % KI)	n.b. (n.b.; n.b.)	n.b. (32,1; n.b.)	0,79 (0,63; 0,99) p-Wert: 0,0182 ^{b)}
Morbidität			
Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (95 % KI)	26,3 Monate (23,3; 30,5)	17,6 Monate (15,0; 20,6)	0,69 (0,57; 0,83) p-Wert: <0,0001 medianer Überlebensvorteil: 8,7 Monate (4,4; 13,1)

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX		Kontrollarm LEN + DEX		Intervention vs. Kontrolle
	N ^{c)} /N ^{d)} (%)	MW ^{e)}	N ^{c)} /N ^{d)} (%)	MW ^{e)}	Mittelwertdifferenz (95%-KI) ^{f)}
Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 „Gesundheitszustand/Lebensqualität“^{g)}					
Therapiebeginn	375/392	58,3	367/389	58,1	0,3 (-2,9; 3,4)
Zyklus 3, Tag 1	356/382 (93,2)	60,44	334/372 (89,8)	57,23	3,20 (0,52; 5,89)
Zyklus 6, Tag 1	326/363 (89,8)	62,64	284/341 (83,3)	59,30	3,34 (0,51; 6,17)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	62,32	212/263 (80,6)	56,75	5,56 (2,42; 8,71)
Zyklus 18, Tag 1	226/262 (86,3)	63,35	147/186 (79,0)	58,54	4,81 (1,29; 8,33)
p-Wert ^{h)}	0,0001				
EORTC QLQ-MY20 „Krankheitssymptome“ⁱ⁾					
Therapiebeginn	372/392	27,2	365/389	28,9	-1,6 (-4,7; 1,5)

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA; Datenschnitt 16.06.2014 (Interimsanalyse basierend auf 80 % der geplanten Ereignisse)

² ITT-Population

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX		Kontrollarm LEN + DEX		Intervention vs. Kontrolle
Zyklus 3, Tag 1	353/382 (92,4)	22,23	334/372 (89,8)	20,90	1,33 (-3,86; 0,84)
Zyklus 6, Tag 1	324/363 (89,3)	21,41	284/341 (83,3)	21,51	-0,09 (-4,33; 0,59)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	20,47	211/263 (80,2)	22,05	-1,58 (-4,81; 0,62)
Zyklus 18, Tag 1	223/262 (85,1)	20,42	147/186 (79,0)	21,93	-1,52 (-4,89; 1,13)
p-Wert ^{h)}					0,2822
<p>a) Interimsanalyse basierend auf 60 % der geplanten Ereignisse</p> <p>b) Annahme eines α-Signifikanzniveaus von 2,5 %; einseitiges Testen.</p> <p>c) Anzahl Teilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt verwertbare Informationen mittels Fragebogen angaben</p> <p>d) Anzahl erwartete Teilnehmer, die zum Zeitpunkt nicht verstorben waren und die Studienmedikation einnahmen.</p> <p>e) Berechnet mit „gemischte Modelle für wiederholte Messungen“</p> <p>f) Aufgrund fehlender minimal important difference (MID) kann die klinische Relevanz nicht beurteilt werden.</p> <p>g) Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.</p> <p>h) Globaler p-Wert über alle Zyklen basierend auf MMRM.</p> <p>i) Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.</p>					

Endpunkt	Häufigkeit CAR + LEN + DEX (n = 392) N (%)	Häufigkeit LEN + DEX (n = 389) N (%)	RR (95%-KI)
Nebenwirkungen ^{a)}			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	380 (96,9)	378 (97,2)	n.d.
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	328 (83,7)	314 (80,7)	1,04 (0,97; 1,11)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	234 (59,7)	209 (53,7)	1,11 (0,98; 1,26)
SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	211 (53,8)	173 (44,5)	1,21 ^{b)} 1,05; 1,39)
UE, das zum permanenten Abbruch einer Studienmedikation führte	54 (13,8)	65 (16,7)	0,82 (0,59; 1,15)
UE, das zum Tod führte	32 (8,2)	29 (7,7)	1,05 ^{b)} (0,82; 1,35)
<p>a) Ergebnisse dargestellt für die Sicherheitspopulation.</p> <p>b) Effektschätzer durch G-BA berechnet. CAR + LEN + DEX: Carfilzomib plus Lenalidomid plus Dexamethason; LEN + DEX: Lenalidomid plus Dexamethason;</p>			

HR: Hazard Ratio;
 KI: Konfidenzintervall;
 NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events;
 RR: relatives Risiko;
 UE: unerwünschtes Ereignis;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
 n.d.: nicht dargestellt

Unerwünschte Ereignisse

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term ^{a) b) c)}	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)		RR ^{a)} (95%-KI)
	CAR + LEN + DEX (n=392)	LEN + DEX (n=389)	
Infektionen der oberen Atemwege	112 (28,6)	75 (19,3)	1,27 (1,10; 1,47)
Nasopharyngitis	84 (21,4)	63 (16,2)	1,18 (1,00; 1,38)
Bronchitis	74 (18,9)	54 (13,9)	1,19 (1,00; 1,40)
Pneumonie	68 (17,3)	56 (14,4)	1,11 (0,93; 1,33)
Thrombozytopenie	114 (29,1)	88 (22,6)	1,18 (1,01; 1,36)
Husten	113 (28,8)	67 (17,2)	1,35 (1,17; 1,56)
Diarrhö	166 (42,3)	131 (33,7)	1,20 (1,04; 1,38)
Nausea	78 (19,9)	55 (14,1)	1,21 (1,03; 1,43)
venöse, thromboembolische Ereignisse ^{e)}	60 (15,3)	35 (9,0)	1,31 (1,10; 1,55)

^{a)} Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

^{b)} Dargestellt sind die Ergebnisse für die Sicherheitspopulation.

^{c)} Auswahl von UE von besonderem Interesse mit einem Unterschied von ≥ 5 %-Punkten zwischen den Studienarmen.

^{d)} Effektschätzer durch G-BA berechnet.

^{e)} Bezeichnung in Anlehnung an Studienbericht

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

CAR + LEN + DEX: Carfilzomib plus Lenalidomid plus Dexamethason;

LEN + DEX: Lenalidomid plus Dexamethason

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

Zielpopulation: ca. 4 700 – 7 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyprolis® (Wirkstoff: Carfilzomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2016):

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 einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten³:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carfilzomib	121 859,16 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	292,32 €
Gesamtkosten	219 120,43 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

³ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen³:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	6 156 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Juni 2016 in Kraft.

III. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2017 befristet.

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

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Carfilzomib**

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 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 4. Mai 2016 (BANz AT 16.06.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt:

Carfilzomib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

Carfilzomib (Kyprolis®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus ASPIRE PX-171-009, 2. Datenschnitt^{1, 2}

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX (n = 396)	Kontrollarm LEN + DEX (n = 396)	Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert
Mortalität			
Mediane Gesamtüberlebensdauer ^{a)} (95 %-KI)	n.b. (n.b.; n.b.)	n.b. (32,1; n.b.)	0,79 (0,63; 0,99) p-Wert: 0,0182 ^{b)}
Morbidität			
Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (95 %-KI)	26,3 Monate (23,3; 30,5)	17,6 Monate (15,0; 20,6)	0,69 (0,57; 0,83) p-Wert: < 0,0001 medianer Überlebensvorteil: 8,7 Monate (4,4; 13,1)

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA; Datenschnitt 16. Juni 2014 (Interimsanalyse basierend auf 80 % der geplanten Ereignisse)

² ITT-Population



Endpoint	Häufigkeit CAR + LEN + DEX (n = 392) N (%)	Häufigkeit LEN + DEX (n = 389) N (%)	RR (95 %-KI)
UE, das zum permanenten Abbruch einer Studienmedikation führte	54 (13,8)	65 (16,7)	0,82 (0,59; 1,15)
UE, das zum Tod führte	32 (8,2)	29 (7,7)	1,05 ^{b)} (0,82; 1,35)

a) Ergebnisse dargestellt für die Sicherheitspopulation.

b) Effektschätzer durch G-BA berechnet.

CAR + LEN + DEX: Carfilzomib plus Lenalidomid plus Dexamethason;

LEN + DEX: Lenalidomid plus Dexamethason;

HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall;

NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events;

RR: relatives Risiko;

UE: unerwünschtes Ereignis;

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

n. d.: nicht dargestellt

Unerwünschte Ereignisse

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term ^{a) b) c)}	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)		RR ^{d)} (95 %-KI)
	CAR + LEN + DEX (n = 392)	LEN + DEX (n = 389)	
Infektionen der oberen Atemwege	112 (28,6)	75 (19,3)	1,27 (1,10; 1,47)
Nasopharyngitis	84 (21,4)	63 (16,2)	1,18 (1,00; 1,38)
Bronchitis	74 (18,9)	54 (13,9)	1,19 (1,00; 1,40)
Pneumonie	68 (17,3)	56 (14,4)	1,11 (0,93; 1,33)
Thrombozytopenie	114 (29,1)	88 (22,6)	1,18 (1,01; 1,36)
Husten	113 (28,8)	67 (17,2)	1,35 (1,17; 1,56)
Diarrhö	166 (42,3)	131 (33,7)	1,20 (1,04; 1,38)
Nausea	78 (19,9)	55 (14,1)	1,21 (1,03; 1,43)
venöse, thromboembolische Ereignisse ^{e)}	60 (15,3)	35 (9,0)	1,31 (1,10; 1,55)

a) Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

b) Dargestellt sind die Ergebnisse für die Sicherheitspopulation.

c) Auswahl von UE von besonderem Interesse mit einem Unterschied von ≥ 5 %-Punkten zwischen den Studienarmen.

d) Effektschätzer durch G-BA berechnet.

e) Bezeichnung in Anlehnung an Studienbericht

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

CAR + LEN + DEX: Carfilzomib plus Lenalidomid plus Dexamethason;

LEN + DEX: Lenalidomid plus Dexamethason

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

Zielpopulation: ca. 4 700 bis 7 000 Patienten



Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX		Kontrollarm LEN + DEX		Intervention vs. Kontrolle Mittelwertdifferenz (95 %-KI) ^{f)}
	N ^{c)} /N ^{d)} (%)	MW ^{e)}	N ^{c)} /N ^{d)} (%)	MW ^{e)}	
Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ ^{g)}					
Therapiebeginn	375/392	58,3	367/389	58,1	0,3 (-2,9; 3,4)
Zyklus 3, Tag 1	356/382 (93,2)	60,44	334/372 (89,8)	57,23	3,20 (0,52; 5,89)
Zyklus 6, Tag 1	326/363 (89,8)	62,64	284/341 (83,3)	59,30	3,34 (0,51; 6,17)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	62,32	212/263 (80,6)	56,75	5,56 (2,42; 8,71)
Zyklus 18, Tag 1	226/262 (86,3)	63,35	147/186 (79,0)	58,54	4,81 (1,29; 8,33)
p-Wert ^{h)}	0,0001				
EORTC QLQ-MY20 „Krankheitssymptome“ ⁱ⁾					
Therapiebeginn	372/392	27,2	365/389	28,9	-1,6 (-4,7; 1,5)
Zyklus 3, Tag 1	353/382 (92,4)	22,23	334/372 (89,8)	20,90	1,33 (-3,86; 0,84)
Zyklus 6, Tag 1	324/363 (89,3)	21,41	284/341 (83,3)	21,51	-0,09 (-4,33; 0,59)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	20,47	211/263 (80,2)	22,05	-1,58 (-4,81; 0,62)
Zyklus 18, Tag 1	223/262 (85,1)	20,42	147/186 (79,0)	21,93	-1,52 (-4,89; 1,13)
p-Wert ^{h)}	0,2822				

- a) Interimsanalyse basierend auf 60 % der geplanten Ereignisse
b) Annahme eines α -Signifikanzniveaus von 2,5 %; einseitiges Testen.
c) Anzahl Teilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt verwertbare Informationen mittels Fragebogen angaben
d) Anzahl erwartete Teilnehmer, die zum Zeitpunkt nicht verstorben waren und die Studienmedikation einnahmen.
e) Berechnet mit „gemischte Modelle für wiederholte Messungen“
f) Aufgrund fehlender minimal important difference (MID) kann die klinische Relevanz nicht beurteilt werden.
g) Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.
h) Globaler p-Wert über alle Zyklen basierend auf MMRM.
i) Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.

Endpunkt	Häufigkeit CAR + LEN + DEX (n = 392) N (%)	Häufigkeit LEN + DEX (n = 389) N (%)	RR (95 %-KI)
Nebenwirkungen^{q)}			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	380 (96,9)	378 (97,2)	n.d.
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	328 (83,7)	314 (80,7)	1,04 (0,97; 1,11)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	234 (59,7)	209 (53,7)	1,11 (0,98; 1,26)
SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	211 (53,8)	173 (44,5)	1,21 ^{b)} (1,05; 1,39)



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: 12. April 2016):

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 einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten³:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carfilzomib	121 859,16 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	292,32 €
Gesamtkosten	219 120,43 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen³:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	6 156 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Juni 2016 in Kraft.

III.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2017 befristet.

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

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Carfilzomib ist der 15. Dezember 2015. 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 15. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Carfilzomib zur Behandlung des multiplen Myeloms 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 Halbs. 1 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 (IQWiG G15-16) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 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 und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Carfilzomib nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ 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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Carfilzomib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203)

- [Modul 1 \(418.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1244/2015-12-15_Modul1_Carfilzomib.pdf)
- [Modul 2 \(1.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1245/2015-12-15_Modul2_Carfilzomib.pdf)

- [Modul 3 \(1.4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15_Modul3A_Carfilzomib.pdf)
- [Modul 4 \(2.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1247/2015-12-15_Modul4A_Carfilzomib.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(761.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1248/2016-03-14_Nutzenbewertung-G-BA_Carfilzomib.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(116.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1249/2016-02-25_Bewertung-Therapiek-Patientenzahlen-IQWiG_Carfilzomib.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2016
- Mündliche Anhörung: 25.04.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<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)

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **05.04.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V 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-%20Carfilzomib%20-%202015-12-15-D-203>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Carfilzomib - 2015-12-15-D-203*). 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 25.04.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.04.2016 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: Anfang Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.04.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Carfilzomib</p>
--

Stand: 11.04.2016

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 Europe B.V. (vertreten durch die Amgen GmbH)	05.04.2016
Prof. Weisel u.a., German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	04.04.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	04.04.2016
Takeda GmbH	04.04.2016
Janssen-Cilag GmbH	04.04.2016
MSD SHARP & DOHME GMBH	04.04.2016
Prof. Wörmann, DGHO	05.04.2016
Prof. Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	05.04.2016
Celgene GmbH	05.04.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.04.2016
Novartis Pharma GmbH	05.04.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Amgen Europe B.V. (vertreten durch die Amgen GmbH)	Ilkenberg, Hr. Schöhl, Dr. Fr. Rieth, Hr. Dr. Grajer, Hr. Dr.
Prof. Weisel u.a., German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	Scheid, Hr. Prof. Salwender, Hr. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Takeda GmbH	Nicht, Fr. Knierim, Fr.
Janssen-Cilag GmbH	Wilbertz, Fr. Huschens, Fr. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Kaskel, Hr. Dr.
Prof. Wörmann, DGHO	Wörmann, Hr. Prof. Dr.
Prof. Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	Knop, Hr. Prof. Dr.
Celgene GmbH	Eisenblätter, Fr. Dr. Finkler, Fr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Kaspar, Fr. Dr. Plesnila-Frank, Fr.
Novartis Pharma GmbH	Reinhard, Fr. Dr. Claus, Hr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen Europe B.V. (vertreten durch die Amgen GmbH)						
Ikenberg, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schöhl, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Rieth, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Grajer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Weisel u.a., German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)						
Scheid, Hr. Prof.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Salwender, Hr. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda GmbH						
Nicht, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Knierim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Wilbertz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Huschens, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kaskel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Wörmann, DGHO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom						
Knop, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Cegene GmbH						
Eisenblätter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Finkler, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kaspar, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Plesnila-Frank, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Reinhard, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Claus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	05.04.2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib/Kyprolis®
Stellungnahme von	Amgen Europe B.V. (vertreten durch die Amgen GmbH)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Multiples Myelom</p> <ul style="list-style-type: none">• Das multiple Myelom ist eine seltene, aber besonders schwere und im absolut überwiegenden Fall nicht heilbare Krebserkrankung, welche durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisiert ist.• Jährlich erkranken etwa 6.000 Menschen in Deutschland neu daran und ungefähr 4.000 Menschen versterben jährlich an den Folgen des multiplen Myeloms. <p>Rezidivsituation</p> <ul style="list-style-type: none">• Insbesondere für Patienten in der Rezidivsituation, also solchen mit mindestens einer Vortherapie, ist die Prognose im Allgemeinen schlecht.• Nach einem ersten Rezidiv liegt die Lebenserwartung bei nur noch etwa drei Jahren. Eine dauerhafte Heilung ist selbst nach optimaler Therapie in der Regel nicht möglich.• Primäres Ziel der Therapie ist daher eine Verzögerung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Überlebens.• Da die Erkrankung mit einem relevanten Rückgang der Lebensqualität einhergeht, wird zudem das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle, Rückbildung myelombedingter Komplikationen und einer weitest möglichen Wiederherstellung bzw. Erhaltung der Lebensqualität angestrebt.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none">• In der Rezidivtherapie gelten Bortezomib und Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason als Therapiestandard.• Rezidierte Patienten weisen unter Rezidiv-Standardtherapien ein medianes progressionsfreies Überleben von nur ca. 6 bis 18 Monaten auf.• Lediglich ein geringer Anteil von ca. 10-15 % aller Patienten im Rezidiv erreicht ein komplettes Ansprechen (d. h. die Erkrankung selbst ist im Knochenmark nicht mehr nachweisbar)• Es besteht daher großer Bedarf für effektivere Therapieoptionen, die hohe Ansprechraten und damit eine Chance auf eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamt-Überlebens bieten.	
<p>Carfilzomib und ASPIRE-Studie</p> <ul style="list-style-type: none">• Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation und zeigt eine direkte antitumorale Wirkung auf Myelomzellen. Carfilzomib unterscheidet sich von Bortezomib, dem einzigen bisher zugelassenen Proteasom-Inhibitor, durch eine hochselektive und irreversible Hemmung der Proteasomen.• Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studie ASPIRE.• Hierbei handelt es sich um eine große (792 Patienten), randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, die Carfilzomib in Kombina-	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tion mit Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason (KRd) gegenüber Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Rd) prüfte.</p> <ul style="list-style-type: none">• Da die Rd-Kombination als Therapiestandard in Deutschland gilt, erlauben die Ergebnisse der ASPIRE-Studie eine direkte Übertragung auf den Versorgungsalltag.	
<p>Ergebnisse der ASPIRE-Studie</p> <ul style="list-style-type: none">• Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich, wie in der G-BA Nutzenbewertung dargelegt, dass Patienten, die zusätzlich mit Carfilzomib behandelt wurden, ein um 21 % statistisch signifikant geringeres Risiko hatten, zu versterben.• Die zusätzliche Therapie mit Carfilzomib ermöglichte es, das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum Therapiestandard um ca. 8,7 Monate auf über zwei Jahre (26,3 Monate) zu verlängern. Dieses lange progressionsfreie Überleben wurde dadurch erreicht, dass bei fast jedem dritten Patienten unter Carfilzomib die Erkrankung selbst im Knochenmark nicht mehr nachweisbar war und die Remissionen deutlich länger anhielten als unter dem derzeitigen Therapiestandard. In der Nutzenbewertung des G-BA werden die Ergebnisse der für das rezidivierte multiple Myelom essentiellen und für die Patienten äußerst bedeutenden Endpunkte progressionsfreies Überleben und Ansprechen bedauerlicherweise nicht eingeschlossen.• Im Einklang mit den Ergebnissen zur Mortalität und Morbidität wiesen zusätzlich mit Carfilzomib behandelte Patienten auch eine verbesserte Lebensqualität auf. Die Validität des verwendeten Messinstruments sowie die Überlegenheit werden in der G-	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BA Nutzenbewertung anerkannt. Jedoch bestehen Rückfragen bezüglich der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse, die durch entsprechende Erklärungen und die Vorlage weiterer Auswertungen in dieser Stellungnahme adressiert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die zusätzliche Verabreichung von Carfilzomib führte zu keiner nennenswerten Erhöhung der Nebenwirkungen, wodurch die Ergebnisse zur Effektivität nicht in Frage gestellt werden.	
<p>Position von Amgen</p> <ul style="list-style-type: none">• Carfilzomib eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens, lang anhaltende Krankheitsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.• Das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib ist unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als beträchtlich einzustufen.	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

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><i>was allerdings aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz und Validität nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom profitieren unter Carfilzomib von einer bemerkenswerten Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 31 %. Dies resultiert in einer in diesem Patientenkollektiv bisher nicht erreichten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate auf über zwei Jahre gegenüber dem Therapiestandard Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist aktuell in der Indikation multiples Myelom der Goldstandard bei der Wahl des primären Endpunkts von klinischen Studien sowohl in der Primärtherapie als auch im Rezidiv. Das PFS wird von der International Myeloma Working Group (IMWG) empfohlen (Durie et al. 2006) und auch von der EMA als Maß für eine Tumorreduktion und geeignete Messmethode für einen Patientennutzen angesehen, wenn zudem, wie in ASPIRE gegeben, die Toxizität und Verträglichkeit des zu prüfenden Wirkstoffes betrachtet wird (EMA 2012). Folglich wird das PFS in der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Zulassungsstudien beim multiplen Myelom als primärer Endpunkt benannt (Lonial et al. 2015, Moreau et al. 2015).</p> <p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter</p>	<p>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 ASPIRE Studie im Carfilzomib-Arm 26,3 Monate [95%-KI: 23,3 – 30,5] und im Vergleichsarm 17,6 Monate [95%-KI: 15,0 – 20,6]. Die Hazard Ratio beträgt 0,69 [95%-KI: 0,57 – 0,83]; $p < 0,001$.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Die klinische Relevanz der Ergeb-</p>

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>Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten gegeben und zeigt sich in ASPIRE in einer 21 %igen Reduktion der Mortalität. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und als patientenrelevant zu bewerten, da es regelhaft gravierende Krankheitssymptome und eine nachfolgende Behandlung zur Folge hat.</p> <p>Die Krankheitsprogression wurde in ASPIRE methodisch gemäß den aktuellen Standards der IMWG-Kriterien bestimmt, welche im Anwendungsgebiet multiples Myelom international anerkannt und validiert sind (Rajkumar et al. 2011b, DGHO 2013, Ludwig et al. 2014a). Wesentliche Ereignisse, die eine Krankheitsprogression nach IMWG definieren, sind eine klinische Progression sowie ein Anstieg tumorbedingter biochemischer Laborparameter (M-Protein im Blut und/oder Urin, Plasmazellen im Knochenmark, Calcium im Blut). Diese Operationalisierung hat den Vorteil, dass Störfaktoren wie z. B. unterschiedliche Folgetherapien keinen Einfluss ausüben können und eine objektive Effektivitätsbeurteilung der zu untersuchenden Substanz(kombination) in der untersuchten Therapielinie möglich ist.</p> <p>Die Verlängerung der Zeit bis zur Progression ist klinisch dem Zeitraum der Erkrankungskontrolle gleichzusetzen und bedeutet für den Myelompatienten eine Ausweitung der symptomfreien Zeit mit dem Ziel, die Lebensqualität zu steigern oder zu erhalten. Sie ist daher ein primäres, patientenrelevantes Therapieziel (DGHO 2013), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom im absolut</p>	<p>nisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID unklar. Zudem liegen negative Effekte bei den Nebenwirkungen vor. Endgültige Studiendaten stehen jedoch noch aus.</p> <p>Die abschließenden Auswertungen der Studie – insbesondere in Bezug auf die Daten zum Gesamtüberleben – sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib relevant. Die genannten Ergebnisse sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>

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>überwiegenden Fall um eine unheilbare Erkrankung handelt. In ASPIRE konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität über den betrachteten Zeitraum gezeigt werden. Auch in kürzlich publizierten Studien wurde berichtet, dass bei Patienten ohne Krankheitsprogression die Lebensqualität stabilisiert wurde. Im Gegensatz dazu reduzierte sich die Lebensqualität bei Patienten, die die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression absetzten klinisch signifikant (Kyriakou C. et al. 2015).</p> <p>Wie bereits aufgeführt, ist die Krankheitsprogression auch durch einen Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und/oder Urin definiert. Somit kann dieser Progress durch den serologischen Nachweis des M-Proteins bereits sehr früh detektiert werden, wenn die Patienten noch nicht zwangsläufig eine Symptomatik wie Schmerzen bemerken und ein Therapiewechsel/eine Folgetherapie nicht zwingend indiziert ist. Selbst in diesem Fall ist der Progress relevant, da ab diesem Ereignis umfassende und zeitintensive Untersuchungen, die Planung der nächsten Therapie und damit zusammenhängende psychische und physische Belastungen für den Patienten und seine Angehörigen folgen. Diese frühen Maßnahmen sind für den Patienten im asymptomatischen Rezidiv unerlässlich, um den symptomatischen klinischen Progress frühzeitig zu verhindern.</p> <p>Gerade bei Patienten mit einem rezidierten multiplen Myelom, d. h. in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung, folgt auf den laborchemischen Progress (M-Proteinanstieg) in der Regel und rasch ein klinischer Progress, der häufig mit Knochenschmerzen aufgrund von Knochenläsionen, einer Verschlechterung der Nieren-</p>	

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>funktion, Hyperkalzämie, Anämie, und anderen erheblichen Komplikationen einhergeht und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich bringt. Dann ist eine unmittelbare nachfolgende Therapie laut aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen obligat (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011b, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014). Aber selbst bei Patienten mit indolentem Rezidiv, charakterisiert durch einen asymptomatischen Anstieg des M-Proteins im Serum und Urin, progressiver Anämie oder wenige kleine Knochenläsionen kann eine sofortige Behandlung mit aktuellen Therapiestandards notwendig und erfolgreich sein (Rajkumar 2011a, Rajkumar et al. 2011b). Die Zeit zwischen einem asymptomatischen Progress und dem Auftreten einer erneuten Symptomatik variiert im Rezidiv stark. So musste selbst bei asymptomatischen Rezidivpatienten nach autologer Stammzelltransplantation in der Erstlinie eine erneute Therapie im Median nach nur 5,6 Monaten eingeleitet werden (Lopez et al. 2015).</p> <p>In ASPIRE wurde der Zeitraum bis zum für den Patienten relevanten Ereignis der Einleitung einer Folgetherapie im Wesentlichen als präspezifizierter explorativer Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie“ erhoben. Er wurde definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelom-Therapie. Patienten, die keine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information zensiert. Die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten besonders relevant, da hierdurch das Auftreten eines klinischen Progresses oder das Risiko bevorstehender Endorganschäden</p>	

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>aufgeschoben wird.</p> <p>In der Zusammenschau der oben aufgeführten Informationen, ist die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom gegeben und eindeutig in einen medizinischen Zusatznutzen zu übersetzen.</p> <p>Darüber hinaus ist das Vorgehen des G-BA inkonsistent, den Endpunkt progressionsfreies Überleben ausdrücklich aus der Nutzenbewertung auszuschließen und auf eine finale Darstellung dieser Ergebnisse zu verzichten. Die tragenden Gründe zum G-BA Beschluss enthalten in der Regel den Hinweis, dass „hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA“ bestehen (G-BA 2016c, G-BA 2016d, G-BA 2016e). Durch die Nicht-Berücksichtigung in der G-BA Nutzenbewertung wird für die Beschlussfassung relevante Evidenz ausgeschlossen.</p> <p>Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben ist in der Nutzenbewertung beim multiplen Myelom zu berücksichtigen.</p>	

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)
n.z.	<p><u>2. Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 (zusätzliche Analysen)</u></p> <p>Anmerkung G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der G-BA Nutzenbewertung aufgrund der hohen Rücklaufquoten (ca. 80 %) gewürdigt und die Überlegenheit gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt. Jedoch wurden die Interpretierbarkeit der Ergebnisse, die Auswertungsmethode sowie der Umfang der dargestellten Daten in der G-BA Nutzenbewertung kritisch kommentiert. Diese Punkte werden in den Aspekten 2-6 dieser Stellungnahme adressiert.</p> <p>Neben den Erläuterungen zu diesen spezifischen Aspekten finden sich im Folgenden zunächst zusätzliche Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Amgen Stellungnahme:</p> <p>Zusätzlich zu den Angaben im Nutzendossier, wird im Folgenden die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der im Studienbericht enthaltenen Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 dargestellt, um die Verbesserung durch Carfilzomib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu untermauern.</p> <p>Angesichts der schwerwiegenden, unheilbaren Erkrankung, verschlechtert sich die Lebensqualität von Patienten mit multiplem</p>	<p>Die Lebensqualität im Verlauf der Studie ASPIRE wurde mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Die Rücklaufquoten lagen bei ca. 80% bezogen auf die erwarteten Studienteilnehmer. Wird jedoch die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt für einen Rücklauf infrage kommenden Studienteilnehmer unter Einbeziehung der Teilnehmer mit Progress zu Grunde gelegt, sind diese deutlich niedriger.</p> <p>Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 waren zu allen Zeitpunkten und über den untersuchten Gesamtzeitraum von 18 Carfilzomib-Zyklen statistisch signifikant. Baseline-Unterschiede lagen nicht vor. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist jedoch aufgrund fehlender Validität der Schwellenwerte zur minimal important difference (MID) unklar. Die Unterschiede gemessen mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 waren zwischen den beiden Studienarmen</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>Myelom i. d. R. im Laufe der Erkrankung (Mols et al. 2012). Um zu bewerten, welche Therapie die krankheitsbedingte Verschlechterung der Lebensqualität länger verzögern kann, wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung analysiert. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Wert zu Studienbeginn.</p> <p>Das Hazard Ratio und das 95 %-Konfidenzintervall wurden mittels einer Cox-Proportional Hazards Regression berechnet, wobei die Stratavariablen β_2-Mikroglobulin, vorherige Bortezomib- und Lenalidomid-Therapie waren. Ein Hazard Ratio kleiner 1 bedeutet, dass das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung im Rd-Arm im Vergleich zu den zusätzlich mit Carfilzomib behandelten Patienten im KRd-Arm erhöht ist.</p> <p>Für die als sekundären Endpunkt definierte „Skala Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 sind die Ergebnisse in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)</p> <table border="1" data-bbox="271 1214 1167 1390"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="3">KRd</th> <th colspan="3">Rd</th> <th rowspan="2">KRd vs. Rd HR [95 %-KI]; p-Wert^c</th> </tr> <tr> <th>N^a</th> <th>Pa-tienten mit Ereignis (%)^b</th> <th>Zeit bis zum Ereignis in Monaten^d</th> <th>N^a</th> <th>Pa-tienten mit Ereignis (%)^b</th> <th>Zeit bis zum Ereignis in Monaten^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	N ^a	Pa-tienten mit Ereignis (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^d	N ^a	Pa-tienten mit Ereignis (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^d									<p>nicht signifikant (Skala „Krankheitssymptome“).</p> <p>Obwohl die Ergebnisse des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Carfilzomib zeigten, konnte dieser Vorteil im Carfilzomib-Arm mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC-QLQ-MY20 nicht bestätigt werden. Das offene Studiendesign erschwert zudem die Interpretierbarkeit der Ergebnisse.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität lässt sich ein Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollintervention erkennen. Insgesamt ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Lebensqualität durch die methodischen Schwächen jedoch eingeschränkt und lässt keine Aussage zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p>
Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd HR [95 %-KI]; p-Wert ^c																	
	N ^a	Pa-tienten mit Ereignis (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^d	N ^a	Pa-tienten mit Ereignis (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^d																		

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>																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AS-PIRE</td> <td>396</td> <td>144 (36,4)</td> <td>16,6</td> <td>396</td> <td>152 (38,4)</td> <td>11,9</td> <td>0,79 [0,63; 0,99]; 0,0388</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline hatten. c: p-Wert und HR basierend auf einem Cox-Regression-Modell. d: Angabe von Tagen in Monate umgerechnet (Annahme 30 Tage entsprechen einem Monat).</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus</p> <p>Quelle: Post-hoc Analysen (Amgen 2016c)</p> <p>Es zeigte sich unter Carfilzomib eine Überlegenheit hinsichtlich der Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (Tabelle 1). Patienten im KRd-Arm wiesen eine um 4,7 Monate längere Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ auf (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]).</p> <p>Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der weiteren Skalen (EORTC QLQ-C30 und -MY20) sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der weiteren Skalen (EORTC QLQ-C30 und -MY20)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="3">KRd</th> <th colspan="3">Rd</th> <th>KRd vs. Rd</th> </tr> <tr> <th>N^a</th> <th>Pa-tienten</th> <th>Zeit bis zum Er-</th> <th>N^a</th> <th>Pa-tienten</th> <th>Zeit bis zum Er-</th> <th>HR [95 %-KI];</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)								AS-PIRE	396	144 (36,4)	16,6	396	152 (38,4)	11,9	0,79 [0,63; 0,99]; 0,0388	Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	N ^a	Pa-tienten	Zeit bis zum Er-	N ^a	Pa-tienten	Zeit bis zum Er-	HR [95 %-KI];									
Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)																																									
AS-PIRE	396	144 (36,4)	16,6	396	152 (38,4)	11,9	0,79 [0,63; 0,99]; 0,0388																																		
Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd																																		
	N ^a	Pa-tienten	Zeit bis zum Er-	N ^a	Pa-tienten	Zeit bis zum Er-	HR [95 %-KI];																																		

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
			mit Ereignis (%) ^b	Ergebnis in Monaten ^d		mit Ereignis (%) ^b	Ergebnis in Monaten ^d	p-Wert ^c
	Physische Funktion (QLQ-C30)							
AS-PIRE	396	141 (35,6)	17,1	396	146 (36,9)	15,9	0,79 [0,63; 1,00]; 0,0503	
	Rollenfunktion (QLQ-C30)							
AS-PIRE	396	186 (47,0)	10,3	396	171 (43,2)	10,3	0,96 [0,78; 1,19]; 0,7298	
	Fatigue (QLQ-C30)							
AS-PIRE	396	211 (53,3)	4,7	396	188 (47,5)	5,7	1,05 [0,86; 1,28]; 0,6242	
	Übelkeit/Erbrechen (QLQ-C30)							
AS-PIRE	396	108 (27,3)	21,3	396	94 (23,7)	17,2	0,93 [0,71; 1,23]; 0,6301	
	Schmerz (QLQ-C30)							
AS-PIRE	396	159 (40,2)	16,1	396	140 (35,4)	16,0	0,97 [0,77; 1,22]; 0,7906	
	Krankheitssymptome (QLQ-MY20)							
AS-PIRE	396	130 (32,8)	17,5	396	122 (30,8)	16,6	0,86 [0,67; 1,11]; 0,2436	

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)																
	<table border="1" data-bbox="280 459 1160 587"> <thead> <tr> <th colspan="8">Nebenwirkungen der Behandlung (QLQ-MY20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AS-PIRE</td> <td>396</td> <td>157 (39,6)</td> <td>15,9</td> <td>396</td> <td>141 (35,6)</td> <td>16,0</td> <td>1,00 [0,79; 1,25]; 0,9749</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 595 1160 842"> a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline hatten. c: p-Wert und HR basierend auf Cox-Regression-Modell. d: Angabe von Tagen in Monate umgerechnet (Annahme 30 Tage entsprechen einem Monat). HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus Quelle: Post-hoc Analysen (Amgen 2016c) </p> <p data-bbox="280 882 1160 1018">Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen zur Funktion und zur Symptomatik zeigten sich zwischen beiden Studienarmen keine Unterschiede in den entsprechenden Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 (Tabelle 2).</p> <p data-bbox="280 1034 1160 1201">Die hier dargestellte Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten krankheitsbedingten Verschlechterung der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ unterstreicht den beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib im Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	Nebenwirkungen der Behandlung (QLQ-MY20)								AS-PIRE	396	157 (39,6)	15,9	396	141 (35,6)	16,0	1,00 [0,79; 1,25]; 0,9749	
Nebenwirkungen der Behandlung (QLQ-MY20)																		
AS-PIRE	396	157 (39,6)	15,9	396	141 (35,6)	16,0	1,00 [0,79; 1,25]; 0,9749											
	<p data-bbox="280 1233 1160 1305">3. <u>Patientenberichtete Endpunkte: Weitere Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20</u></p> <p data-bbox="280 1345 1160 1374">G-BA Nutzenbewertung</p>																	

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>S. 21 Z 18</p> <p>S. 23 Z 4</p> <p>S. 23 Z 26</p>	<p><i>„Im Gegensatz dazu wurden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-MY20, in die Nutzenbewertung einbezogen, obwohl diese Ergebnisse vom pU als nicht patientenrelevant eingestuft wurden [...].“</i></p> <p><i>„Widersprüchliche Angaben zum Endpunkt EORTC QLQ-MY20: Laut Studienprotokoll [21] = sekundärer Endpunkt; laut Studienbericht [22] und Herstellerdossier Modul 4 = explorativer Endpunkt“</i></p> <p><i>„Darüber hinaus hat der pU im Dossier keine Angaben zum krankheitsspezifischen Instrument EORTC QLQ-MY20 gemacht, obwohl der Einsatz und die Auswertung im Studienprotokoll geplant wurden. Die Gründe für die Nicht-berücksichtigung des EORTC QLQ-MY20 sind unbekannt. [...] Aus diesen Gründen wird bei den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen.“</i></p> <p>Amgen Stellungnahme:</p> <p>Im Nutzendossier zu ASPIRE wurde der Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des Fragebogens EORTC QLQ-C30 dargestellt. Der Fokus auf diese Lebensqualitätsskala war durch die Definition als sekundärer Endpunkt sowie die besondere Aussagekraft dieser globalen Skala begründet.</p> <p>In dem für die ASPIRE-Studie abschließend relevanten, statistischen Analyseplan zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wur-</p>	<p>Das Argument zur Relevanz weiterer Subskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 waren zu allen Zeitpunkten und über den untersuchten Gesamtzeitraum von 18 Carfilzomib-Zyklen statistisch signifikant. Baseline-Unterschiede lagen nicht vor. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist jedoch aufgrund fehlender Validität der Schwellenwerte zur minimal important difference (MID) unklar. Die Unterschiede gemessen mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 waren zwischen den beiden Studienarmen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

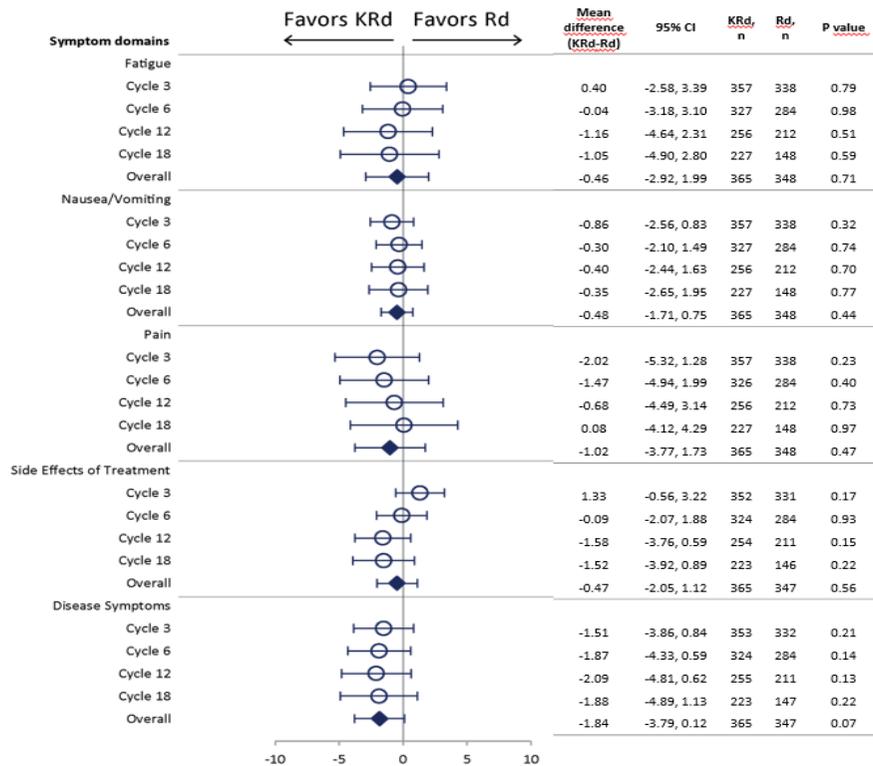
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>de die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 als sekundärer Endpunkt definiert. Weitere Subskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 wurden als explorative Endpunkte festgelegt (Amgen 2014b). Dies ist eine Präzisierung gegenüber dem Studienprotokoll, in dem alle Erhebungen zu den EORTC-Fragebögen als sekundäre Endpunkte festgelegt wurden.</p> <p>Zudem war der Fokus auf die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 durch deren Eigenschaft als globale Skala begründet. Da diese globale Skala nicht ausschließlich Funktions- oder Symptom-Skalen abdeckt, ist sie besonders gut dazu geeignet, die Lebensqualität der Patienten insgesamt abzubilden.</p> <p>Da Lebensqualitätsparameter im Allgemeinen patientenrelevant sind, gilt dies auch für die weiteren Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20. Die Ergebnisse finden sich in Abbildung 1 und Abbildung 2.</p>	<p>nicht signifikant (Skala „Krankheitssymptome“).</p> <p>Obwohl die Ergebnisse des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Carfilzomib zeigten, konnte dieser Vorteil im Carfilzomib-Arm mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC-QLQ-MY20 nicht bestätigt werden. Das offene Studiendesign erschwert zudem die Interpretierbarkeit der Ergebnisse.</p>

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)																																																																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mean difference (KRd-Rd)</th> <th>95% CI</th> <th>KRd, n</th> <th>Rd, n</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">GHS/QoL</td> </tr> <tr> <td>Cycle 3^a</td> <td>3.20</td> <td>0.52, 5.89</td> <td>356</td> <td>334</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>Cycle 6^a</td> <td>3.34</td> <td>0.51, 6.17</td> <td>326</td> <td>284</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>Cycle 12^a</td> <td>5.56</td> <td>2.42, 8.71</td> <td>255</td> <td>212</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Cycle 18^a</td> <td>4.81</td> <td>1.29, 8.33</td> <td>226</td> <td>147</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>4.23</td> <td>2.09, 6.37</td> <td>365</td> <td>348</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Functional domains</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Physical functioning</td> </tr> <tr> <td>Cycle 3</td> <td>0.51</td> <td>-1.83, 2.85</td> <td>357</td> <td>338</td> <td>0.67</td> </tr> <tr> <td>Cycle 6</td> <td>2.17</td> <td>-0.28, 4.62</td> <td>327</td> <td>284</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>Cycle 12</td> <td>1.49</td> <td>-1.19, 4.17</td> <td>256</td> <td>212</td> <td>0.27</td> </tr> <tr> <td>Cycle 18</td> <td>0.88</td> <td>-2.05, 3.81</td> <td>227</td> <td>148</td> <td>0.56</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>1.26</td> <td>-0.74, 3.26</td> <td>365</td> <td>348</td> <td>0.22</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Role functioning</td> </tr> <tr> <td>Cycle 3</td> <td>-0.23</td> <td>-3.80, 3.34</td> <td>357</td> <td>337</td> <td>0.90</td> </tr> <tr> <td>Cycle 6</td> <td>1.07</td> <td>-2.69, 4.83</td> <td>326</td> <td>284</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>Cycle 12</td> <td>3.93</td> <td>-0.25, 8.10</td> <td>256</td> <td>212</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>Cycle 18</td> <td>4.47</td> <td>-0.16, 9.11</td> <td>227</td> <td>148</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>2.31</td> <td>-0.57, 5.19</td> <td>365</td> <td>348</td> <td>0.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Stewart et al. 2015)</p> <p>Abbildung 1: Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus der ASPIRE-Studie (Globale Skala und Funktionsskalen) CI: Konfidenzintervall; GHS/QoL: Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason Anm.: Bei der globalen Skala und den Funktionsskalen stellt eine positive mittlere Differenz einen Vorteil von KRd dar.</p>		Mean difference (KRd-Rd)	95% CI	KRd, n	Rd, n	P value	GHS/QoL						Cycle 3 ^a	3.20	0.52, 5.89	356	334	0.02	Cycle 6 ^a	3.34	0.51, 6.17	326	284	0.02	Cycle 12 ^a	5.56	2.42, 8.71	255	212	<0.001	Cycle 18 ^a	4.81	1.29, 8.33	226	147	<0.01	Overall	4.23	2.09, 6.37	365	348	<0.001	Functional domains						Physical functioning						Cycle 3	0.51	-1.83, 2.85	357	338	0.67	Cycle 6	2.17	-0.28, 4.62	327	284	0.08	Cycle 12	1.49	-1.19, 4.17	256	212	0.27	Cycle 18	0.88	-2.05, 3.81	227	148	0.56	Overall	1.26	-0.74, 3.26	365	348	0.22	Role functioning						Cycle 3	-0.23	-3.80, 3.34	357	337	0.90	Cycle 6	1.07	-2.69, 4.83	326	284	0.58	Cycle 12	3.93	-0.25, 8.10	256	212	0.07	Cycle 18	4.47	-0.16, 9.11	227	148	0.06	Overall	2.31	-0.57, 5.19	365	348	0.12	
	Mean difference (KRd-Rd)	95% CI	KRd, n	Rd, n	P value																																																																																																																					
GHS/QoL																																																																																																																										
Cycle 3 ^a	3.20	0.52, 5.89	356	334	0.02																																																																																																																					
Cycle 6 ^a	3.34	0.51, 6.17	326	284	0.02																																																																																																																					
Cycle 12 ^a	5.56	2.42, 8.71	255	212	<0.001																																																																																																																					
Cycle 18 ^a	4.81	1.29, 8.33	226	147	<0.01																																																																																																																					
Overall	4.23	2.09, 6.37	365	348	<0.001																																																																																																																					
Functional domains																																																																																																																										
Physical functioning																																																																																																																										
Cycle 3	0.51	-1.83, 2.85	357	338	0.67																																																																																																																					
Cycle 6	2.17	-0.28, 4.62	327	284	0.08																																																																																																																					
Cycle 12	1.49	-1.19, 4.17	256	212	0.27																																																																																																																					
Cycle 18	0.88	-2.05, 3.81	227	148	0.56																																																																																																																					
Overall	1.26	-0.74, 3.26	365	348	0.22																																																																																																																					
Role functioning																																																																																																																										
Cycle 3	-0.23	-3.80, 3.34	357	337	0.90																																																																																																																					
Cycle 6	1.07	-2.69, 4.83	326	284	0.58																																																																																																																					
Cycle 12	3.93	-0.25, 8.10	256	212	0.07																																																																																																																					
Cycle 18	4.47	-0.16, 9.11	227	148	0.06																																																																																																																					
Overall	2.31	-0.57, 5.19	365	348	0.12																																																																																																																					

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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



Quelle: (Stewart et al. 2015), Studienbericht ASPIRE, Tabelle 38 (Amgen 2014a)

Abbildung 2: Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus der ASPIRE-Studie (Symptomskalen)

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

Anm.: Bei Symptomskalen stellt eine negative mittlere Differenz einen Vorteil von KRd dar.

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>Die Ergebnisse zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 zeigen positive Tendenzen bei allen Subskalen und insbesondere den Vorteil von Carfilzomib für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Die o. g. Ergebnisse sind im Studienbericht zu ASPIRE im Detail dargestellt (Amgen 2014a) und wurden auf einer internationalen Konferenz bereits im September 2015 öffentlich präsentiert (Stewart et al. 2015). Daher liegt bezüglich der Ergebnisse der EORTC-Fragebögen keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es ergibt sich somit auch kein Einfluss auf das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Lebensqualität.</p>	
S. 55 Z. 21	<p><u>4. Weitere Angaben zu Therapiebeginn/-ende von EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die vorliegenden Daten geben Aufschluss über die Lebensqualität unter Studienmedikation. Daten zu Beginn und zum Ende der Studienmedikation blieben unberücksichtigt [3]. Dabei wurden lediglich Daten ab dem dritten Therapiezyklus und die letzten verfügbaren Informationen vor Abbruch der Studienmedikation in die statistische Analyse einbezogen. Dies stellt einen erheblichen Informationsverlust dar. Es wäre wünschenswert, wenn Informationen zur Lebensqualität zu Therapiebeginn und -ende in Analysen berücksichtigt würden.“</i></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>Amgen Stellungnahme:</p> <p>Bei der Betrachtung von Veränderungen der Lebensqualität im Studienverlauf, ist es wichtig, dass die Werte zu Beginn der Studienmedikation ausgeglichen sind. Die Werte für die analysierten Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: EORTC QLQ-C30 und -MY20: Werte zu Beginn der Studienmedikation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">KRd</th> <th colspan="2">Rd</th> <th>KRd vs. Rd</th> </tr> <tr> <th>Anzahl analysierter Studienteilnehmer^a</th> <th>Score, Mittelwert</th> <th>Anzahl analysierter Studienteilnehmer^a</th> <th>Score, Mittelwert</th> <th>Mittlere Differenz zw. den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td>ASPIRE</td> <td>375</td> <td>58,3</td> <td>367</td> <td>58,1</td> <td>0,3 [-2,9; 3,4] 0,8754</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Krankheitssymptome (QLQ-MY20)</td> </tr> <tr> <td>ASPIRE</td> <td>372</td> <td>27,2</td> <td>365</td> <td>28,9</td> <td>-1,6 [-4,7; 1,5] 0,3052</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Nebenwirkung der Behandlung (QLQ-MY20)</td> </tr> <tr> <td>ASPIRE</td> <td>372</td> <td>18,4</td> <td>365</td> <td>18,7</td> <td>-0,3 [-2,4; 1,8]</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	Score, Mittelwert	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	Score, Mittelwert	Mittlere Differenz zw. den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^b	Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)						ASPIRE	375	58,3	367	58,1	0,3 [-2,9; 3,4] 0,8754	Krankheitssymptome (QLQ-MY20)						ASPIRE	372	27,2	365	28,9	-1,6 [-4,7; 1,5] 0,3052	Nebenwirkung der Behandlung (QLQ-MY20)						ASPIRE	372	18,4	365	18,7	-0,3 [-2,4; 1,8]	<p>Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 waren zu allen Zeitpunkten und über den untersuchten Gesamtzeitraum von 18 Carfilzomib-Zyklen statistisch signifikant. Baseline-Unterschiede lagen nicht vor.</p>
Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd																																												
	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	Score, Mittelwert	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	Score, Mittelwert	Mittlere Differenz zw. den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^b																																												
Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)																																																	
ASPIRE	375	58,3	367	58,1	0,3 [-2,9; 3,4] 0,8754																																												
Krankheitssymptome (QLQ-MY20)																																																	
ASPIRE	372	27,2	365	28,9	-1,6 [-4,7; 1,5] 0,3052																																												
Nebenwirkung der Behandlung (QLQ-MY20)																																																	
ASPIRE	372	18,4	365	18,7	-0,3 [-2,4; 1,8]																																												

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
					0,7788	
	Fatigue (QLQ-C30)					
	ASPIRE	376	37,5	369	39,2	-1,7 [-5,2; 1,8] 0,3336
	Übelkeit/Erbrechen (QLQ-C30)					
	ASPIRE	376	5,1	369	5,2	-0,1 [-2,0; 1,7] 0,8806
	Schmerz (QLQ-C30)					
	ASPIRE	376	34,8	369	35,1	-0,3 [-4,4; 3,8] 0,8854
	Physische Funktion (QLQ-C30)					
	ASPIRE	376	71,1	369	71,5	-0,4 [-3,5; 2,6] 0,7811
	Rollenfunktion (QLQ-C30)					
	ASPIRE	376	68,4	369	69,4	-1,0 [-5,1; 3,1] 0,6383
	a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Zweiseitiger p-Wert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus Quelle: Post-hoc Analysen (Amgen 2016a)					

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>Die mittlere Differenz für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zu Studienbeginn war ausgeglichen und lag bei nur 0,3 Punkten ($p=0,8754$). Bei den anderen Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 lagen ebenfalls keine Unterschiede zu Studienbeginn vor (Tabelle 3). Es ergeben sich somit keine Verzerrungen der Ergebnisse.</p> <p>In dem Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM) auf Grundlage dessen die Gruppenunterschiede zwischen den Studienarmen berechnet wurden, wurden die Werte zu Studienbeginn – wie in Abschnitt 3.1. des SAP-HRQL beschrieben – als Kovariable berücksichtigt (Amgen 2014b).</p> <p>Das Studienende für jeden Patienten ist individuell unterschiedlich und der Wert zum Behandlungsende hängt wahrscheinlich i. d. R. mit dem Grund des Behandlungsabbruchs zusammen. Daher wurden im Nutzendossier Beobachtungen zur Lebensqualität nur bis einschließlich Zyklus 18 dargestellt und ausgewertet. Diese a priori im Analyseplan getroffene Festlegung ermöglicht einen Fokus auf die Ergebnisse während der randomisierten Behandlungsphase mit Carfilzomib.</p> <p>Die ausgeglichenen Werte des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 zu Beginn der Studienmedikation belegen, dass keine Verzerrung der Baselinewerte vorlag. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird durch diese Werte zu Beginn der Studienmedikation unterstrichen.</p>	

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>S. 43 Z. 1</p> <p>S. 55 Z. 7</p>	<p>5. <u>Klinische Relevanz der Gruppenunterschiede beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>„Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ waren zu allen Zeitpunkten und über den Gesamtzeitraum statistisch signifikant. In dieser Indikation sind keine Angaben zur MID verfügbar, sodass die klinische Relevanz des Unterschieds unklar ist.“</p> <p>„Die Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollarm kann nicht bewertet werden, da keine validierten Schwellenwerte für klinisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen (MID) vorliegen.“</p> <p>Amgen Stellungnahme:</p> <p>Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede (Mittelwertdifferenzen) der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wiesen Patienten unter Carfilzomib zu allen Messzeitpunkten sowie über den Gesamtzeitraum von 18 Zyklen eine statistisch signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf (p=0,0001).</p> <p>Eine „Minimally Important Difference“ (MID) stellt den kleinsten Gruppenunterschied eines patientenberichteten Endpunkts dar, der als klinisch relevant gesehen wird (Jaeschke et al. 1989). In ASPIRE wurde im statistischen Analyseplan zur Lebensqualität a priori ein Schwellenwert von 5 Punkten definiert (Amgen 2014b). Dieser</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID nach Ansicht des G-BA unklar.</p>

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>klinisch relevante Gruppenunterschied wurde auf Basis verfügbarer Literatur festgelegt (Cocks et al. 2011, Kvam et al. 2011, Delforge et al. 2012).</p> <p>Der definierte Gruppenunterschied von 5 Punkten stellt eine konservative Schwelle dar, die 1 Punkt über dem anerkannten Schwellenwert von 4 liegt, der für kleine, klinisch relevante Unterschiede definiert wurde (Cocks et al. 2011). Cocks et al. 2011 stellen in einer Meta-Analyse publizierte Gruppenunterschiede in Kombination mit Expertenmeinungen für den EORTC QLQ-C30 dar. Diese Meta-Analyse wurde von der Arbeitsgruppe Lebensqualität der EORTC veröffentlicht. In der Studie werden Subskalen-spezifische MIDs für den Fragebogen QLQ-C30 veröffentlicht, die fortlaufend angepasst werden.</p> <p>Die Relevanzschwelle von 5 Punkten für Gruppenunterschiede wird außerdem durch die Publikation von Kvam et al. gestützt, in der „Anker-basierte“ und „Verteilungs-basierte“ MIDs ermittelt wurden (Kvam et al. 2011). Nach der Verteilungs-basierten Methode, die die Cohen's Guideline (0,2 x Standardabweichung zu Studienbeginn für kleine Veränderungen) verwendete, wurde eine MID von 4,8 Punkten ermittelt. Die MID von 5 Punkten wurde bereits in einer Studie beim multiplen Myelom verwendet, auch dort wurde auf Grundlage von Kvam et al. eine MID von 5 herangezogen (Delforge et al. 2012).</p> <p>Die dargestellte Literatur untermauert, dass die in ASPIRE a priori festgelegte MID von 5 Punkten für die Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebens-</p>	

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>qualität“ zweckmäßig ist. Der a priori definierte klinisch relevante Unterschied wurde in Zyklus 12 übertroffen (Differenz: 5,56 Punkte) und selbst in Zyklus 18 näherungsweise erreicht (Differenz: 4,81 Punkte). Die mittlere Differenz zu Studienbeginn war ausgeglichen und lag bei nur 0,3 Punkten ($p=0,8754$). Diese durch die Carfilzomib-Therapie erreichten, klinisch relevanten Gruppenunterschiede verdeutlichen den beträchtlichen Zusatznutzen in der Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	
<p>S. 55 Z. 31</p> <p>S. 56 Z. 1</p>	<p>6. <u>Responderanalysen zum EORTC QLQ-C30 – Bezugsgröße und Responseschwelle</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>„Zusätzlich wurden für das Modul 4 des Herstellerdossiers Responderanalysen (post hoc) zum EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Diese Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da statt der erwarteten Studienpopulation die Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt als Bezugsgröße herangezogen wurde. Dieses Vorgehen birgt ein Risiko der Verzerrung, da Angaben zur Lebensqualität von Personen, die die Studienmedikation abbrechen, nicht zur Verfügung standen (siehe 2.6.4). Wird jedoch Bezug auf die randomisierte Studienpopulation genommen, so werden fehlende Daten von Personen, die die Studienmedikation abbrechen mit einer Non-Response gleichgesetzt. Diese Annahme ist nicht belegt. [...] Zudem kann nicht nachvollzogen werden, worauf die Wahl der Responseschwelle von 10 Punkten fußte.“</p>	

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>Amgen Stellungnahme:</p> <p>Der Bezug auf die randomisierten Studienteilnehmer (ITT-Population) ermöglicht, das Problem fehlender Daten („Missing Data“) in der Analyse zu umgehen, indem ein Patient als „Non-Responder“ gewertet wird, unabhängig davon, ob er die Studie beendet hat oder nicht (Osoba et al. 2005, Brundage et al. 2007, Sloan et al. 2007).</p> <p>Für die Responderanalysen (post-hoc) zum EORTC QLQ-C30 wurde der Anteil an „Respondern“ gemäß des ITT-Prinzips unter Einbeziehung aller Patienten zu Studienbeginn, die einen Fragebogen ausgefüllt hatten, berechnet. Patienten, die keinen Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden als „Non-Responder“ (keine Verbesserung der Lebensqualität) gewertet. Da es sich in der Studienpopulation von ASPIRE um rezidierte Patienten handelt und der überwiegende Anteil an Patienten aufgrund eines Progresses oder Todesfalles fehlende Daten aufwies, ist es eine valide Annahme, dass für diese „Missing Data“-Patienten nach der letzten Bewertung keine Verbesserung erfolgte.</p> <p>Als „Responder“ wurden jene Studienteilnehmer gewertet, die zum jeweiligen Zyklus eine Verbesserung der Lebensqualität von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Therapiebeginn aufwiesen. Die Wahl dieses Schwellenwertes lehnt sich an Studien zu patientenindividuellen Schwellenwerten in der Literatur (Kvam et al. 2011) sowie zurückliegende Nutzenbewertungen an (G-BA 2013, G-BA 2016e).</p>	<p>Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 waren zu allen Zeitpunkten und über den untersuchten Gesamtzeitraum von 18 Carfilzomib-Zyklen statistisch signifikant. Baseline-Unterschiede lagen nicht vor. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist jedoch aufgrund fehlender Validität der Schwellenwerte zur minimal important difference (MID) nach Ansicht des G-BA unklar.</p> <p>Die Ausführungen zu Bezugsgröße und Responseschwelle werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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>Kvam et al. (2011) analysierten in ihrer Arbeit „Anker-basierte“ relevante Schwellenwerte (Kvam et al. 2011). Dieses „Anker-basierte“ Verfahren vergleicht Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem externen Kriterium (dem sog. „Anker“). Der verwendete „Anker“ ist die allgemeine („globale“) Bewertung der Veränderung, bei der die Patienten den Fragebogen zu Studienbeginn und drei Monate später ausfüllen, um herauszufinden, wie sie ihre Veränderung in diesem Zeitraum bewerten. Als Ergebnis dieser folgern die Autoren in Bezug auf das multiple Myelom, dass eine absolute Veränderung von 8-12 Punkten (EORTC QLQ-C30, Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“) eine bedeutende Veränderung für Patienten darstellt.</p> <p>Die von Kvam et al. ermittelten Relevanzschwellen wurden darüber hinaus in einer im Januar 2016 veröffentlichten Nutzenbewertung durch den G-BA als geeignet eingestuft: „Die Relevanzschwellen von 8 sowie 12 Punkten für den EORTC QLQ-C30 werden als geeignet erachtet, da sie in einer Stichprobe von Menschen mit multiplen Myelom untersucht wurden“ (G-BA 2016a). Der vom G-BA anerkannte Schwellenwert von 8 Punkten für eine Verbesserung ist aus methodischen Gründen der im Nutzendossier gewählten Relevanzschwelle von 10 Punkten gleichzusetzen, da die kleinste mögliche Änderung im Skalenwert der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 bei 8,33 liegt. Somit führt ein Schwellenwert von 8 bzw. 10 zu denselben Bewertungen.</p> <p>Aufgrund der oben genannten Punkte, sind die Ergebnisse für die</p>	

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)
	Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalysen) aus dem Nutzendossier (Tabelle 4-30 in Modul 4) für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Carfilzomib geeignet.	
S.53 Z. 12	<p>7. <u>Angaben zu Folgetherapien</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Im Studienbericht [22] fanden sich keine Angaben zur Folgetherapie nach Progress oder nach Abbruch der Studienmedikation. Bei Gesamtüberleben besteht stets die Gefahr, dass es zu einer Verzerrung durch Aufnahme einer Folgetherapie kommt; besonders, wenn Personen aus dem Kontrollarm auf wirksamere Therapien als im Verumarm oder auf die Studienmedikation selbst umstellen. Ein Einfluss eines solchen Effekts kann aufgrund der fehlenden Informationen zu Art und Zeitpunkt der Folgetherapie nicht eingeschätzt werden.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>In der ASPIRE-Studie wurde bei insgesamt 42,3 % der Patienten (n=335) mindestens eine nachfolgende Myelom-Therapie dokumentiert. Der Anteil von Patienten mit einer weiteren Myelom-Therapie lag im Carfilzomib-Arm bei 38,1 % (n=151) im Vergleich zu 46,5 % (n=184) im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-21 in Modul 4) (Amgen 2015a). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich dadurch erklären, dass Patienten unter Carfilzomib</p>	<p>Das Argument zum Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Carfilzomib nach § 35a SGB V.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen die Ergebnisse der zweiten, vorab geplanten Interimsanalyse nach Erreichen von insgesamt 305 Ereignissen (entspricht 60% der erwarteten Ereignisse)</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>deutlich später eine Krankheitsprogression erfuhren, das wiederum ermöglichte einen späteren Beginn der nachfolgenden Therapie.</p> <p>Ausführliche Angaben zu den Folgetherapien nach Progress oder nach Abbruch der Studienmedikation finden sich in Tabelle 14.1.13.1 des Studienberichts zu ASPIRE (Amgen 2014a). Tabelle 4 listet eine Auswahl der am häufigsten als Folgetherapie eingesetzten Wirkstoffe.</p> <p>Tabelle 4: Als Folgetherapie^a eingesetzte Wirkstoffe</p> <table border="1" data-bbox="277 788 1153 1391"> <thead> <tr> <th>Wirkstoffe^b</th> <th>KRd (N)</th> <th>KRd (% der ITT)</th> <th>Rd (N)</th> <th>Rd (% der ITT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>396</td> <td>100 %</td> <td>396</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>Dexamethason</td> <td>98</td> <td>24,7 %</td> <td>117</td> <td>29,5 %</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>51</td> <td>12,9 %</td> <td>100</td> <td>25,3 %</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamid</td> <td>50</td> <td>12,6 %</td> <td>65</td> <td>16,4 %</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>28</td> <td>7,1 %</td> <td>23</td> <td>5,8 %</td> </tr> <tr> <td>Doxorubicin</td> <td>18</td> <td>4,5 %</td> <td>19</td> <td>4,8 %</td> </tr> <tr> <td>Thalidomid</td> <td>16</td> <td>4,0 %</td> <td>11</td> <td>2,8 %</td> </tr> <tr> <td>Melphalan</td> <td>13</td> <td>3,3 %</td> <td>17</td> <td>4,3 %</td> </tr> <tr> <td>Bendamustin</td> <td>11</td> <td>2,8 %</td> <td>11</td> <td>2,8 %</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin</td> <td>10</td> <td>2,5 %</td> <td>9</td> <td>2,3 %</td> </tr> <tr> <td>Etoposid</td> <td>10</td> <td>2,5 %</td> <td>11</td> <td>2,8 %</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoffe ^b	KRd (N)	KRd (% der ITT)	Rd (N)	Rd (% der ITT)		396	100 %	396	100 %	Dexamethason	98	24,7 %	117	29,5 %	Bortezomib	51	12,9 %	100	25,3 %	Cyclophosphamid	50	12,6 %	65	16,4 %	Lenalidomid	28	7,1 %	23	5,8 %	Doxorubicin	18	4,5 %	19	4,8 %	Thalidomid	16	4,0 %	11	2,8 %	Melphalan	13	3,3 %	17	4,3 %	Bendamustin	11	2,8 %	11	2,8 %	Cisplatin	10	2,5 %	9	2,3 %	Etoposid	10	2,5 %	11	2,8 %	<p>vor: es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,79 [95% 0,63;0,99]; p = 0,0182. Auch wenn man von einem Vorteil im Überleben ausgehen muss, ist eine Angabe des Unterschieds in Monaten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da in beiden Armen der präspezifizierte Median zur statistischen Auswertung diesbezüglich noch nicht erreicht ist. Die finalen Ergebnisse zur Mortalität stehen noch aus.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität lässt sich ein Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollintervention erkennen. Insgesamt ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Lebensqualität durch die methodischen Schwächen jedoch eingeschränkt und lässt bisher keine Aussage zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p>
Wirkstoffe ^b	KRd (N)	KRd (% der ITT)	Rd (N)	Rd (% der ITT)																																																										
	396	100 %	396	100 %																																																										
Dexamethason	98	24,7 %	117	29,5 %																																																										
Bortezomib	51	12,9 %	100	25,3 %																																																										
Cyclophosphamid	50	12,6 %	65	16,4 %																																																										
Lenalidomid	28	7,1 %	23	5,8 %																																																										
Doxorubicin	18	4,5 %	19	4,8 %																																																										
Thalidomid	16	4,0 %	11	2,8 %																																																										
Melphalan	13	3,3 %	17	4,3 %																																																										
Bendamustin	11	2,8 %	11	2,8 %																																																										
Cisplatin	10	2,5 %	9	2,3 %																																																										
Etoposid	10	2,5 %	11	2,8 %																																																										

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)															
	<table border="1" data-bbox="280 448 1151 592"> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>9</td> <td>2,3 %</td> <td>8</td> <td>2,0 %</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomid</td> <td>9</td> <td>2,3 %</td> <td>9</td> <td>2,3 %</td> </tr> <tr> <td>Prednison</td> <td>9</td> <td>2,3 %</td> <td>12</td> <td>3,0 %</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 592 1151 842"> a: Auswahl umfasst Wirkstoffe, die in mindestens einem der Studienarme bei ≥ 2 % der Patienten als Folgetherapie eingesetzt wurden. b: Wirkstoffe wurden jeweils anhand der ATC-Klasse dokumentiert, keine Abbildung von Kombinationstherapien. ITT: Intention to Treat; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus Quelle: Post-hoc Analysen (Amgen 2016b) </p> <p data-bbox="280 879 1151 1082"> Bei der Bewertung des Einflusses von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Myelom sind vor allem solche Therapien zu betrachten, die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich häufig eingesetzt werden und einen potentiellen Effekt auf das Gesamtüberleben haben. </p> <p data-bbox="280 1102 1151 1198"> Nennenswerte Unterschiede (definiert als ≥ 10 Patienten zwischen den Studienarmen) beim Einsatz als Folgetherapie traten lediglich für Dexamethason, Bortezomib und Cyclophosphamid auf. </p> <p data-bbox="280 1219 1151 1386"> Für eine Dexamethason- und/oder Cyclophosphamid-Therapie gibt es keinen in Phase III-Studien nachgewiesenen Effekt auf das Gesamtüberleben. Darüber hinaus werden diese Substanzen in der Rezidivtherapie i. d. R. in Kombination mit anderen Wirkstoffen verabreicht (z. B. Lenalidomid oder Bortezomib). </p>	Carfilzomib	9	2,3 %	8	2,0 %	Pomalidomid	9	2,3 %	9	2,3 %	Prednison	9	2,3 %	12	3,0 %	
Carfilzomib	9	2,3 %	8	2,0 %													
Pomalidomid	9	2,3 %	9	2,3 %													
Prednison	9	2,3 %	12	3,0 %													

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>Für Bortezomib konnte in der Zulassungsstudie bei rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Dexamethason gezeigt werden (Janssen-Cilag 2015). Durch den häufigeren Einsatz von Bortezomib als Folgetherapie im KRd-Arm besteht die Möglichkeit einer Verzerrung. Diese Verzerrung wirkt sich, wenn überhaupt, zuungunsten von Carfilzomib aus und könnte somit in einer Unterschätzung des Überlebensvorteils resultieren.</p> <p>Ein Wechsel von Patienten im Kontrollarm auf die Studienmedikation (sog. „Cross-over“) kann in ASPIRE kaum beobachtet werden (8 Patienten (2,0 %)).</p> <p>Insgesamt ist ein verzerrender Effekt auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der Verteilung der nachfolgenden Therapien als gering anzusehen und – wenn vorhanden – möglicherweise zuungunsten von Carfilzomib wirksam. Damit unterstreichen diese Daten den beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib bezüglich der Mortalität.</p>	
S. 51 Z. 36	<p>8. <u>Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm entsprach nicht der Zulassung im hier untersuchten Anwendungsgebiet. Laut Fachinformation [6] ist bei Multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie das Hochdosisschema von Dexamethason anzuwenden, d. h. Gabe von 40 mg an 12 Tagen während des 28-</i></p>	

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><i>tägigen Zyklus. In der ASPIRE-Studie wurde hingegen Dexamethason entsprechend dem Niedrigdosisschema, d. h. 40 mg an 4 Tagen während des 28-tägigen Zyklus, eingesetzt. Dies ist, laut Fachinformation, bei neu diagnostiziertem Multiplen Myelom empfohlen [6].“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>In ASPIRE erhielten die Studienteilnehmer im Kontrollarm in allen 28-tägigen Behandlungszyklen täglich 25 mg Lenalidomid an den Tagen 1 bis 21 oral sowie 40 mg Dexamethason entweder oral oder intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Diese Dosierung von Dexamethason entspricht dem anerkannten medizinischen Standard (Stiftung für ein Therapiezentrum für Knochenmarkkrebs 2011, Fouquet et al. 2013) und dem Einsatz im Versorgungsalltag von Rezidivpatienten (Amgen 2015b). Daher wird Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason auch in zahlreichen aktuellen pivotalen Studien beim rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myelom eingesetzt (Eloquent-2, Tourmaline-MM1 (Lonial et al. 2015, Moreau et al. 2015). Niedrigdosiertes Dexamethason zeigte sich in einer großen Phase III-Studie, die Lenalidomid in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason im Vergleich zu niedrigdosiertem Dexamethason bei neudiagnostizierten Patienten prüfte, sowohl bezüglich Effektivität als auch vor allem Verträglichkeit als überlegene Dosierung (Rajkumar et al. 2011b). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 19,1 Monate bei Patienten, die Lenalidomid in der Kombination mit hochdosiertem Dexamethason erhielten versus 25,3 Monate bei Patienten, die mit</p>	<p>Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p> <p>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 G15-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>

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>Lenalidomid in der Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason behandelt wurden ($p=0,026$). Die beobachteten Toxizitäten waren im hochdosiertem Dexamethason-Arm deutlich höher als im Vergleichsarm (52 % vs. 35 % Patienten mit \geqGrad 3 Toxizitäten in den ersten vier Monaten) und mehr Patienten brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab als im niedrigdosiertem Dexamethason-Arm (27 % vs. 19 %). Diese Effektivitäts- und Verträglichkeitsunterschiede bei neudiagnostizierten Patienten legen nahe, dass rezidierte Patienten von einer niedrigeren Dexamethason-Dosis profitieren.</p> <p>Die in ASPIRE im Vergleichsarm Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason eingesetzte Dosierung von Dexamethason ist, wie oben angeführt, dazu geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib für den Versorgungsalltag in Deutschland zu beurteilen.</p>	
	<p>9. <u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>Hinweis: In der Nutzenbewertung geht der G-BA auch auf die Subgruppenanalysen aus dem Studienbericht ein.</p> <p>Stellungnahme Amgen:</p>	

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>Hinsichtlich der Wirksamkeitsdaten möchte Amgen auf den Orphan Status von Carfilzomib, das Beratungsgespräch vom 12.08.2015 sowie die Richtlinien zur Erstellung eines Dossiers hinweisen (G-BA 2015). Gemäß des Beratungsgesprächs, in welchem u. a. die Notwendigkeit der Darstellung von Subgruppen für Carfilzomib diskutiert wurde, müssen entgegen den Erläuterungen in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 (beispielsweise Abschnitt 4.3.1.3.2 „Subgruppenanalysen – RCT“) nicht ausgefüllt werden.</p> <p>Da es sich bei Carfilzomib um ein Orphan Drug handelt, wurden im Modul 4 des Nutzendossiers von Carfilzomib keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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.</p>
S. 52 Z. 6	<p>10. <u>Methodische Details zur ASPIRE-Studie</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Der Patientenfluss der ASPIRE-Studie, dargestellt in Tabelle 12 und Abbildung 2, ist nicht konsistent mit Angaben zum primären Endpunkt PFS (siehe Tabelle 15). Diskrepanzen treten bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen Progress erlitten und Patienten, die Lost to Follow-up waren, auf. Diese Abweichungen sind nicht durch unterschiedliche Definitionen von PFS erklärbar (beispielsweise Festlegung durch Untersucher vs. Festlegung durch unabhängiges Reviewkomitee). Die Diskrepanzen im Patientenfluss können mit den vorliegenden Unterlagen nicht abschließend geklärt werden.“</i></p>	

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)
S. 52 Z. 36	<p><i>„Im Laufe der Studie wurde das Studienprotokoll vier Mal verändert. In Amendment 3 wurde ein Grenzwert für Hyperkalzämie zur Definition von PFS eingeführt und die Messung der Plasmozytome von einer unidirektionalen auf eine bidirektionale Messung geändert. Es ist unklar, inwieweit diese Veränderungen zu einer Verzerrung beim Endpunkt PFS geführt haben könnten. PFS-Ereignisse, die vor Amendment 3 auftraten, könnten nach neuen Grenzwerten und Messmethoden kein Ereignis darstellen und umgekehrt.“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen: <u>Erläuterung zum Patientenfluss in der ASPIRE-Studie</u></p> <p>Bei Betrachtung des Patientenflusses (Tabelle 12 und Abbildung 2 der G-BA Nutzenbewertung (G-BA 2016b) und der Angaben zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Tabelle 15 der G-BA Nutzenbewertung (G-BA 2016b) muss berücksichtigt werden, dass diese sich auf verschiedene Perspektiven (Zeit und Beurteiler) beziehen.</p> <p>Die im Patientenfluss beschriebene Anzahl von Patienten, die einen Progress erlitten, der zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führte (KRd: n=156; Rd: n=195), bezieht sich auf Studienteilnehmer, bei denen aufgrund eines durch den Prüfarzt festgestellten Progresses die Studienmedikation beendet wurde. Im Gegensatz dazu umfasst das Ereignis „Krankheitsprogress“, berichtet als Teil des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (KRd: n=167; Rd: n=200), auch Ereignisse, die während der Follow-up-Phase nach Behandlungsabbruch auftraten. Zudem wurden diese</p>	<p>Die Argumente werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Carfilzomib nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen.</p>

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>Daten durch das unabhängige verblindete Reviewkomitee (IRC) erhoben.</p> <p>Im Patientenfluss ist nur die Anzahl von Patienten beschrieben, die die Behandlung aufgrund einer zurückgezogenen Einverständniserklärung abgebrochen haben (KRd: n=7; Rd: n=11). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von „Lost to Follow-up“ wurde im Patientenfluss nicht aufgeführt. In die Auswertung zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben werden jedoch Patienten einbezogen, die keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression aufwiesen bevor sie entweder ihre Einverständniserklärung zurückzogen oder „Lost to Follow-up“ waren (KRd: n=9; Rd: n=17). Daher sind in der Auswertung zum progressionsfreien Überleben im Gegensatz zum Patientenfluss zusätzlich Patienten, die „Lost to Follow-up“ waren (nach Behandlungsabbruch), berücksichtigt.</p> <p>Der Patientenfluss in ASPIRE ist somit klar nachvollziehbar. Die in der Nutzenbewertung genannten Diskrepanzen schränken die Validität der Studienergebnisse nicht ein.</p> <p><u>Einfluss von Amendment 3 auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Auf Grundlage von Diskussionen mit Mitgliedern der IMWG sowie des IRC, kam es zu einer Anpassung des Studienprotokolls u. a. bzgl. der Technik zur Messung der Plasmozytome, um den neuesten Stand der Wissenschaft abzubilden.</p> <p>Amendment 3 wurde am 04. März 2011 wirksam. Das erste Treffen</p>	

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>des IRC zur Beurteilung der Daten fand am 9. März 2012 statt. Alle erhobenen Daten, unabhängig vom Zeitpunkt der Erhebung, wurden somit durch das IRC auf Grundlage derselben Grenzwerte und Messmethoden beurteilt, wie in Amendment 3 festgesetzt.</p> <p>Eine unterschiedliche Einstufung der PFS-Ereignisse war aus diesem Grund nicht möglich, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden kann.</p>	
S. 54 Z. 9	<p><u>11. Todesfälle ohne vorherig diagnostizierten Krankheitsprogress</u></p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>„Bei der Betrachtung der Ereignisse des zusammengesetzten Endpunkts PFS fällt auf, dass deutlich mehr Personen im Verumarm ohne vorherig diagnostizierten Krankheitsprogress verstarben (n=40; 10,1 %) als im Kontrollarm (n=24, 6,1 %). Es konnte anhand der Ausführungen im Studienbericht [22] nicht geklärt werden, woraus sich dieser Unterschied ergibt und ob hier unterschiedliche Todesursachen zwischen den Studienarmen zum Tragen kamen. Ebenso konnte nicht abschließend geklärt werden, ob dieser Unterschied rein zufällig auftrat oder evtl. systematisch durch das offene Studiendesign bedingt sein könnte.“</p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>Insgesamt traten zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse im Carfilzomib-Arm weniger Todesfälle im Vergleich zum Kon-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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>trollarm auf (143 vs. 163 Todesfälle). Trotz einer deutlich längeren Therapiedauer im Carfilzomib-Arm (im Median 88 Wochen vs. 57 Wochen) war das Auftreten von Todesfällen aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den Studienarmen ausgeglichen (32 vs. 29 Todesfälle).</p> <p>Bei der Betrachtung der Mortalitätskomponente des zusammengesetzten Endpunkts progressionsfreies Überleben zeigt sich, dass 10,1 % (40 Patienten) der Patienten im KRd-Arm im Vergleich zu 6,1 % (24 Patienten) der Patienten im Rd-Arm ohne vorherig diagnostizierten Krankheitsprogress verstarben. Eine Auflistung der Todesursachen findet sich in Tabelle 5.</p> <p>Tabelle 5: Todesursachen bei Patienten ohne vorherig diagnostizierten Krankheitsprogress</p> <table border="1" data-bbox="277 962 1151 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>KRd (n=40)</th> <th>Rd (n=24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> <td>24 (60 %)</td> <td>16 (67 %)</td> </tr> <tr> <td>Primäre Todesursache</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Unerwünschtes Ereignis</td> <td>24 (60 %)</td> <td>14 (58 %)</td> </tr> <tr> <td> Krankheitsprogression</td> <td>0 (0 %)</td> <td>2 (8 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod ≥30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> <td>15 (38 %)</td> <td>6 (25 %)</td> </tr> <tr> <td>Primäre Todesursache</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Unerwünschtes Ereignis</td> <td>3 (8 %)</td> <td>2 (8 %)</td> </tr> </tbody> </table>		KRd (n=40)	Rd (n=24)	Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation	24 (60 %)	16 (67 %)	Primäre Todesursache			Unerwünschtes Ereignis	24 (60 %)	14 (58 %)	Krankheitsprogression	0 (0 %)	2 (8 %)	Tod ≥30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation	15 (38 %)	6 (25 %)	Primäre Todesursache			Unerwünschtes Ereignis	3 (8 %)	2 (8 %)	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen.</p>
	KRd (n=40)	Rd (n=24)																								
Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation	24 (60 %)	16 (67 %)																								
Primäre Todesursache																										
Unerwünschtes Ereignis	24 (60 %)	14 (58 %)																								
Krankheitsprogression	0 (0 %)	2 (8 %)																								
Tod ≥30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation	15 (38 %)	6 (25 %)																								
Primäre Todesursache																										
Unerwünschtes Ereignis	3 (8 %)	2 (8 %)																								

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)
	Krankheitsprogression Andere Unbekannt	0 (0 %) 10 (25 %) 2 (5 %)	2 (8 %) 2 (8 %) 0 (0 %)	
	Keine Studienmedikation erhalten Primäre Todesursache Unerwünschtes Ereignis Krankheitsprogression	1 (3 %) 1 (3 %) 0 (0 %)	2 (8 %) 1 (4 %) 1 (4 %)	
	KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason Quelle: (Amgen 2014c)			
	<p>Die Werte in Tabelle 5 zeigen, dass der Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstarben, in beiden Armen ausgeglichen war. Dies gilt sowohl für Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation als auch für Todesfälle nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Die verfügbaren Daten unterstützen die Schlussfolgerung, dass Todesfälle ohne vorherig diagnostizierte Krankheitsprogression kein Anhaltspunkt für ein Therapieversagen sind, da insgesamt eine signifikante Überlegenheit des Carfilzomib-Arms bezüglich des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen wurde. Darüber hinaus weisen die Daten nicht auf eine erhöhte Toxizität durch Carfilzomib hin, da der Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstarben, in beiden Armen ausgeglichen</p>			

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>war.</p> <p>Im Hinblick auf insgesamt seltener auftretende Todesfälle im Carfilzomib-Arm trotz deutlich längerer Therapiedauer (im Median 88 Wochen vs. 57 Wochen), ist die höhere Anzahl an Todesfällen ohne vorherigen diagnostizierten Krankheitsprogress wahrscheinlich primär der längeren progressionsfreien Zeit von Carfilzomib-Patienten zuzuschreiben.</p>	
<p>S. 11 Z. 5 (IQWiG)</p>	<p>12. Herleitung der Patientenpopulation</p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>„Eine weitere Unterschätzung resultiert aus der Prognose der 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2016 (17 650 bis 18 176 Patienten), die auf Daten aus den Jahren 2009 und 2010 basiert. Dem aktuellen Bericht des RKI ist eine 5-Jahresprävalenz von 18 600 Patienten für das Jahr 2011 bzw. 18 900 Patienten für das Jahr 2012 zu entnehmen [9].“</i></p> <p>Stellungnahme Amgen:</p> <p>Der Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ auf den sich das IQWiG in seiner Bewertung der Patientenzahlen bezieht, wurde am 17. Dezember 2015 vom Robert Koch-Institut auf dessen Internetseite veröffentlicht (RKI 2015). Das vorliegende Herstellerdossier zu Carfilzomib wurde am 15. Dezember 2015 beim G-BA zur Nutzenbewertung eingereicht. Somit spiegelt der RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2009/2010“, der in Modul 3 des Nutzendossiers zu</p>	<p>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. 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</p>

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)
	Carfilzomib herangezogen wurde, die aktuelle Datengrundlage zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wider.	möglich.

Literaturverzeichnis

1. Amgen. 2014a. Clinical Study Report (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
2. Amgen. 2014b. Health-related Quality of Life Statistical Analysis Plan Version 2.0 (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
3. Amgen. 2014c. Response to Clinical Aspects - Carfilzomib (data on file, confidential).
4. Amgen. 2015a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A
5. Amgen. 2015b. Therapiemonitor 2016 (data on file).
6. Amgen. 2016a. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Lebensqualität.
7. Amgen. 2016b. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Folgetherapien.
8. Amgen. 2016c. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der globalen Skala und der Funktionskalen
9. Brundage M., Osoba D., et al. 2007. Lessons learned in the assessment of health-related quality of life: selected examples from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 25(32): 5078-5081.
10. Cocks K., King M.T., et al. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29(1): 89-96.
11. Delforge M., Dhawan R., et al. 2012. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol*, 89(1): 16-27.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information September 2013.
13. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): 1467-1473.
14. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
15. Fouquet G., Tardy S., et al. 2013. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 119(20): 3680-3686.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. 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 §35 SGB V - Crizotinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-083. Wirkstoff: Carfilzomib.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. 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 - Wirkstoff: Panobinostat. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1152/2015-D-180_Nutzenbewertung-GBA_Panobinostat.pdf
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Wirkstoff: Carfilzomib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1248/2016-03-14_Nutzenbewertung-G-BA_Carfilzomib.pdf
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 §35 SGB V - Panobinostat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016d. 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 §35 SGB V - Pomalidomid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016e. 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 §35 SGB V - Trametinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf
23. Jaeschke R., Singer J., et al. 1989. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 10(4): 407-415.
24. Janssen-Cilag. 2015. Fachinformation. VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information April 2015.
25. Kvam A.K., Fayers P.M., et al. 2011. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 87(4): 330-337.
26. Kyriakou C., Murphy P., et al. 2015. Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Session: 902 - Health Services and Outcomes Research – Malignant Diseases: Poster I. Abstract 2085. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA)
27. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373(7): 621-631.
28. Lopez A., Mateos M.V., et al. 2015. Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations. *Leuk Res Rep*, 4(2): 64-69.
29. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): 981-992.
30. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): 829-844.

31. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*, 89(4): 311-319.
32. Moreau P., Masszi T., et al. 2015. Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537). *Blood*, 126(23): 727 - 727.
33. Osoba D., Bezjak A., et al. 2005. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer*, 41(2): 280-287.
34. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): 587-600.
35. Rajkumar S.V. 2011a. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 86(1): 57-65.
36. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011b. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): 4691-4695.
37. Robert Koch-Institut (RKI). 2015. Neue Daten zu Krebs in Deutschland - Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts. http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/11_2015.html
38. Sloan J.A., Dueck A.C., et al. 2007. Analysis and interpretation of results based on patient-reported outcomes. *Value Health*, 10 Suppl 2: S106-115.
39. Stewart A.K., Dimopoulos M.A., et al. 2015. Superior Health-Related Quality of Life with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Results From the ASPIRE Trial. Conference: International Myeloma Workshop 2015 (Rome, Italy)
40. Stiftung für ein Therapiezentrum für Knochenmarkkrebs. 2011. Multiples Myelom. Stand der Information April 2016. http://szpiczak.org/lang/prezentacje/rok_2011/standardy_decz.pdf.

5.2 Stellungnahme Prof. Weisel u.a., German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Datum	04 April 2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib/Kyprolis®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt <i>Universitätsklinik Heidelberg</i></p> <p>Prof. Dr. med. Katja Weisel <i>Universitätsklinik Tübingen</i></p> <p>Prof. Dr. med. Christoph Scheid <i>Universitätsklinik Köln</i></p> <p>Dr. Hans Salwender <i>Asklepios Klinik Hamburg-Altona</i></p> <p>Im Namen der „German Speaking Myeloma Multicenter Group“ - GMMG</p> <p>als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Multiple Myelom ist mit einer Inzidenz von 3-5/100.000 Jahr die zweithäufigste hämatologische Neoplasie. Die Einführung von neuen Therapiekonzepten konnte die Prognose des Multiplen Myeloms in der letzten Dekade erheblich verbessern. Die konsequente Inklusion der sog. „neuen“ Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in die Myelomtherapie sowie die Hochdosistherapie mit Melphalan mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation für geeignete Patienten hat zu einem signifikant längeren Überleben der Myelompatienten geführt (Raab, Podar et al. 2009, Kumar, Dispenzieri et al. 2014, Auner, Szydlo et al. 2015). Bis heute bleibt das Multiple Myelom jedoch in der Regel eine unheilbare Erkrankung. Nahezu alle Patienten erleben nach einer Erstbehandlung mit unterschiedlich lange anhaltender Remissionsdauer ein Rezidiv. Die Erkrankung setzt sich dann mit weiteren Rezidiven fort, bis Sie letztlich in einer refraktären Therapiesituation mündet. Für die ersten Rezidive nach Erstbehandlung wird versucht, in der Regel durch eine dauerhafte Behandlung bis zum erneuten Progress, eine Chronifizierung der Erkrankung zu ermöglichen. Gelingt zu diesem Zeitpunkt erneut eine effektive Kontrolle der Myelomerkrankung, ermöglicht dies den betroffenen Patienten ein weitgehend normales und relativ unabhängiges Leben zu führen. In Deutschland erhält die Mehrheit der Patienten in der Erstlinientherapie eine Bortezomib-haltige Therapie und im ersten oder zweiten Erkrankungsrezidiv eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason. Carfilzomib ist nach Bortezomib ein Proteasomeninhibitor der nächsten Generation, der sich durch die irreversible Proteasomeninhibition in Wirkung und auch im Nebenwirkungsprofil substantiell von Bortezomib unterscheidet (Muchtart, Gertz et al. 2016). In der ASPIRE Studie wurde durch die Hinzunahme von Carfilzomib zu Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten im 1.-3. Rezidiv ein bisher noch nie dagewesenes progressi-</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID unklar. Zudem liegen negative Effekte bei den Nebenwirkungen vor. Endgültige Studiendaten stehen jedoch noch aus.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nicht abschließend beurteilt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die endgültigen Studiendaten stehen noch aus.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung von Carfilzomib beruht auf einer Zwischenauswertung der Zulassungsstudie ASPIRE PX-171-009. Dabei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie, in der Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (n=396) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (n=396) untersucht wurde. Die Studie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Die abschließenden Auswertungen der Studie – insbesondere in Bezug auf die Daten zum Gesamtüberleben – sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib relevant. Die genannten Ergebnisse sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen. Daher ist die Befristung</p>

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>onsfreies Überleben von 26.3 Monaten (versus 17.4 Monate im Standardarm) erreicht (Stewart, Rajkumar et al. 2015). In der 2. Interimsanalyse wurde darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben der Carfilzomib-Gruppe dokumentiert. Wir gehen heute davon aus, dass die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason die effektivste Behandlungskombination in der Therapie des Myeloms darstellt. Die Wichtigkeit und Effektivität des Proteasomeninhibitors der nächsten Generation wurde in einer weiteren Phase III Studie belegt, in der Carfilzomib im Kopf-an-Kopf Vergleich dem Proteasomeninhibitor der ersten Generation, Bortezomib, im Ansprechen und in der progressionsfreien Zeit signifikant überlegen war (Dimopoulos, Moreau et al. 2016). Diese Studie wurde in der gleichen Patientenpopulation wie die ASPIRE-Studie durchgeführt. Neben der hohen Effektivität der Substanz ist auch die gute Verträglichkeit hervorzuheben. Die sensorische Neuropathie, die als typische Nebenwirkung unter Bortezomib in bis zu 30% in alltagseinschränkendem Maß (ab CTC Grad 2) auftritt und die Lebensqualität der Patienten nachhaltig beeinträchtigen kann, kommt unter Carfilzomib bei unter 10% der Patienten vor (Dimopoulos, Moreau et al. 2016). Die Addition von Carfilzomib zu Lenalidomid und Dexamethason hat bezüglich der beobachteten Nebenwirkungen keine signifikante Toxizität addiert. In diesem Zusammenhang ist weiterhin bemerkenswert, dass in der ASPIRE Studie die Lebensqualität im Carfilzomib-Arm dem Überleben und Standardarm nicht unterlegen war, so dass die Addition einer Substanz zur deutlichen Verbesserung des Therapieansprechens und des progressionsfreien Überlebens, aber nicht zur negativen Beeinträchtigung der Lebensqualität geführt hat (Stewart, Rajkumar et al. 2015). Aufgrund der überzeugenden Daten zum Therapieansprechen und der Therapieverträglichkeit unter Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason sehen wir, dass diese Substanzkombination die Myelomtherapie nachhaltig</p>	<p>des Beschlusses gerechtfertigt.</p>

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und substantiell verbessern wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

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)
16,1	<p>Anmerkung: Die Studienpopulation der ASPIRE-Studie stimmt in der überwiegenden Mehrheit mit der Zulassungspopulation überein. In Deutschland wird die Mehrheit der Patienten in der Erstbehandlung Bortezomib-exponiert, eine Refraktärität, definiert als Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende, liegt aber nur bei einer Minderheit der Patienten vor. Patienten bis einschließlich 70 Jahre erhalten in der Regel nach 3-4 Zyklen einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine primäre Refraktärität auf dieses Induktionsregime vorliegt, liegt bei < 5%, wie dies in der GMMG-MM5 Studie unserer Studiengruppe gezeigt wurde (Mai, Bertsch et al. 2015). Alle anderen Patienten entsprechen im Falle eines Rezidivs der Zulassungspopulation. Für Patienten, die sich nicht für eine autologe Transplantation eignen, liegen für die Primärtherapie mehrere zugelassene Therapieoptionen vor. Die Mehrheit der Patienten in Deutschland erhält auch hier ein Bortezomib-haltiges Therapieregime (z.B. Bortezomib, Melphalan, Prednisolon). Die Rate von Patienten, die unter der Therapie progredient waren, lag ebenfalls bei < 5% (San Miguel, Schlag et al. 2008). Daten zur Häufigkeit eines Rezidivs innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende sind nicht vorhanden, aber auch als nur wenige Patienten betreffend zu erwarten. Somit wären auch nach VMP Therapie der überwiegende Teil der Patienten der Studienpopulation ent-</p>	<p>Die Studienpopulation schloss Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom ein, die mindestens eine aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben und keinen Progress unter bestimmten Therapien zeigten. Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p> <p>Die Studie wurde insgesamt vom G-BA als adäquat eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

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>sprechend. Patienten, die sich nicht für eine Transplantation eignen und Lenalidomid/Dexamethason in der Primärtherapie als kontinuierliche Therapie bis zur Progression erhalten, würden tatsächlich nicht der untersuchten Studienpopulation entsprechen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: ...Somit entspricht die Zulassungspopulation überwiegend der Studienpopulation...</p>	
21,6	<p>Anmerkung: Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (PFS), das beim Multiplen Myelom in der Regel anhand einer laborchemischen Evaluation oder mit bildgebenden Verfahren erfolgt, stellt aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht unzweifelhaft einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Tritt – insbesondere im Rezidiv - ein laborchemisch messbarer Progress ein, erleidet die meisten Patienten innerhalb weniger Wochen einen symptomatischen Progress. Dies geht beim Myelom häufig mit die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigenden Symptomen wie Knochenschmerzen und Fatigue durch die entstehende Anämie einher. Eine Progression des Myeloms kann auch schwerwiegende Komplikationen, wie neue Knochenfrakturen oder das Auftreten eines Nierenversagens bis hin zur Dialysepflicht bedeuten. Daher ist nicht nur der klinisch symptomatische Progress, sondern auch die laborchemische Evaluation</p>	<p>Bei dem primären Endpunkt PFS handelt es 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 ASPIRE Studie im Carfilzomib-Arm 26,3 Monate [95%-KI: 23,3 – 30,5] und im Vergleichsarm 17,6 Monate [95%-KI: 15,0 – 20,6]. Die Hazard Ratio beträgt 0,69 [95%-KI: 0,57 – 0,83]; p<0,001.</p>

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

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>und auch das rechtzeitige Initiieren einer neuen Therapie von patientenrelevanter Bedeutung, da so Komplikationen des Rezidivs abgefangen werden können. Darüber hinaus bedeutet die Diagnose eines Rezidivs für den Patienten eine hohe psychische Belastung, da jede Therapieumstellung mit entsprechender Unsicherheit verbunden ist, ob diese ein Ansprechen zeigt, getragen wird und sich in den Alltag erneut integrieren lässt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: ...diese Kriterien umfassen entweder Laborparameter oder bildgebende Verfahren..., die als valide Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte angesehen werden können.</p>	<p>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.</p>
33,1	<p>Die ungleiche Verteilung der Begleitmedikation in beiden Therapiearmen resultiert daraus, dass eine virustatische Therapie bei der Verabreichung eines Proteasomeninhibitors obligat ist, da es hier als substanzklassenspezifischer Effekt zu Zoster-Reaktivierungen kommt. Im immunmodulatorischen Standardarm hingegen darf diese Begleitmedikation als fakultativ angesehen werden.</p>	<p>Die Studie wurde insgesamt vom G-BA als adäquat eingestuft.</p>
51,24	<p>Zur Beurteilung der Progression werden beim Multiplen Myelom in der Regel laborchemische Parameter herangezogen. Eine Bildgebung wird mit der gewählten adäquaten Methode dann durchgeführt, wenn der klinische Hinweis auf ein Fortschreiten z.B. einer Knochenläsion oder auf eine neue Knochenläsion besteht. Die Situation, dass dieser bildgebend dokumentierte Progress sich aber</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Weisel, Goldschmidt, Scheid, Salwender

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>nicht im laborchemischen Progress widerspiegelt, ist selten. Kriterien zu standardisieren, die eine Bildgebung initiieren abseits des klinischen Verdachts auf eine Progression, sind aufgrund der Variabilität der möglichen Beschwerden und der klinischen Präsentation des Progresses nicht möglich. Aufgrund des Designs der vorliegenden Studie waren die Patienten im Verumarm durch die 2x wöchentliche Infusion von Carfilzomib jedoch häufiger in Kontakt mit dem Prüfarzt, als die Patienten im Standardarm. Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Verzerrung zugunsten des Verumarms hinsichtlich der Detektion neuer oder größenprogredienter Knochenläsionen gekommen wäre, also dass Patienten im Verumarm systematisch seltener einer Bildgebung zugeführt worden wären, ist als extrem unwahrscheinlich anzusehen. Hierbei gilt es auch zu berücksichtigen, dass eine effektivere Therapie weniger Progressionen bedingt und somit auch dadurch weniger bildgebende Untersuchungen notwendig werden.</p>	
51,32	<p>Die Anwendung von Dexamethason entsprach unzweifelhaft dem derzeit gültigen Standard, wenn Lenalidomid mit Dexamethason, unabhängig von Erstbehandlung oder Rezidiv, kombiniert wird. Dies wird in allen Studien so gehandhabt und ist national und international in den Empfehlungen zur Therapie mit Lenalidomid verankert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm entsprach des derzeit gültigen Therapiestandards.</p>	<p>Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p> <p>Die Studie wurde insgesamt vom G-BA als adäquat eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

- Auner, H. W., R. Szydlo, J. Hoek, H. Goldschmidt, A. M. Stoppa, G. J. Morgan, P. Moreau, M. Attal, G. Marit, N. Russell, M. Brune, G. Cook, P. Sonneveld, S. Schonland, L. Garderet and N. Kroger (2015). "Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years." Bone Marrow Transplant 50(2): 209-215.
- Dimopoulos, M. A., P. Moreau, A. Palumbo, D. Joshua, L. Pour, R. Hajek, T. Facon, H. Ludwig, A. Oriol, H. Goldschmidt, L. Rosinol, J. Straub, A. Suvorov, C. Araujo, E. Rimashevskaya, T. Pika, G. Gaidano, K. Weisel, V. Goranova-Marinova, A. Schwarer, L. Minuk, T. Masszi, I. Karamanesht, M. Offidani, V. Hungria, A. Spencer, R. Z. Orlowski, H. H. Gillenwater, N. Mohamed, S. Feng, W. J. Chng and E. investigators (2016). "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(1): 27-38.
- Kumar, S. K., A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, M. A. Gertz, F. K. Buadi, S. Pandey, P. Kapoor, D. Dingli, S. R. Hayman, N. Leung, J. Lust, A. McCurdy, S. J. Russell, S. R. Zeldenrust, R. A. Kyle and S. V. Rajkumar (2014). "Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients." Leukemia 28(5): 1122-1128.
- Mai, E. K., U. Bertsch, J. Durig, C. Kunz, M. Haenel, I. W. Blau, M. Munder, A. Jauch, B. Schurich, T. Hielscher, M. Merz, B. Huegle-Doerr, A. Seckinger, D. Hose, J. Hillengass, M. S. Raab, K. Neben, H. W. Lindemann, M. Zeis, C. Gerecke, I. G. Schmidt-Wolf, K. Weisel, C. Scheid, H. Salwender and H. Goldschmidt (2015). "Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma." Leukemia 29(8): 1721-1729.
- Muchtar, E., M. A. Gertz and H. Magen (2016). "A practical review on carfilzomib in multiple myeloma." Eur J Haematol.
- Raab, M. S., K. Podar, I. Breitkreutz, P. G. Richardson and K. C. Anderson (2009). "Multiple myeloma." Lancet 374(9686): 324-339.
- San Miguel, J. F., R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, M. V. Mateos, K. C. Anderson, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. van de Velde, P. G. Richardson and V. T. Investigators (2008). "Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma." N Engl J Med 359(9): 906-917.
- Stewart, A. K., S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, T. Masszi, I. Spicka, A. Oriol, R. Hajek, L. Rosinol, D. S. Siegel, G. G. Mihaylov, V. Goranova-Marinova, P. Rajnics, A. Suvorov, R. Niesvizky, A. J. Jakubowiak, J. F. San-Miguel, H. Ludwig, M. Wang, V. Maisnar, J. Minarik, W. I. Bensinger, M. V. Mateos, D. Ben-Yehuda, V. Kukreti, N. Zojwalla, M. E. Tonda, X. Yang, B. Xing, P. Moreau, A. Palumbo and A. Investigators (2015). "Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma." N Engl J Med 372(2): 142-152.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	04.04.2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib (Kyprolis®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

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 15.03.2016 die Nutzenbewertung für Carfilzomib (Kyprolis®) von Amgen GmbH veröffentlicht. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Carfilzomib wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Die Nutzenbewertung wurde auf Basis einer randomisiertkontrollierten Studie (ASPIRE) durchgeführt. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikant positive Effekte beim Gesamtüberleben sowie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQC30.</p>	
<p>Ausschluss maßgeblicher Endpunkte nicht nachvollziehbar</p> <p>Der G-BA schließt den Endpunkt PFS ausdrücklich aus und verzichtet auf eine finale Darstellung dieser Ergebnisse. Laut G-BA sei dies zwar ein primärer Endpunkt der pivotalen ASPIRE-Studie, wegen „<i>unklarer Patientenrelevanz und Validität für die Bewertung des Zusatznutzens</i>“ wird jedoch dieser Endpunkt nicht in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen.</p> <p>Die Endpunkte „Gesamtansprechen“, „Tiefe der Remission“ sowie „Dauer der Remission“ werden vom G-BA aus der Bewertung gänzlich ausgeschlossen.</p> <p>Die Begründung zum Ausschluss von PFS lautet u.a. wie folgt: „<i>Die Endpunkte der Komponente Morbidität (M-Protein, Plasmazellanzahl, Kalzium-spiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome) sind ent-</i></p>	<p>Der primäre 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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsicht-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>weder biochemisch bestimmte Laborparameter oder über bildgebende Methoden gemessen worden.“ bzw. “Die Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Bestimmung eines Krankheitsprogress (M-Protein, Plasmazellanzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome), entsprechend o.g. Operationalisierung, werden nicht als patientenrelevant angesehen.“</i></p> <p>Dieses Vorgehen ist inkonsistent, da in den zurückliegenden Bewertungen des G-BA solche Endpunkte in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt und zumindest ergänzend dargestellt wurden. Diese nun abweichende Vorgehensweise erscheint ebenso wenig sinnvoll, da der Endpunkt PFS regelhaft vom G-BA im Beschluss berücksichtigt wird (siehe z.B. die Beschlussfassung zum Wirkstoff Ibrutinib). Ebenso ist den tragenden Gründen des G-BA regelhaft zu entnehmen, dass „<i>hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA</i>“ bestehen. Vor diesem Hintergrund erscheint es nicht nachvollziehbar, dass bei der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung der Ergebnisse gänzlich verzichtet wird.</p>	<p>lich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>
<p>Vorliegende Interpretation der Subgruppenanalysen ist methodisch nicht sinnvoll</p> <p>Im Abschnitt 2.6.5 beschreibt der G-BA eine Reihe an Befunden aus Subgruppenanalysen: <i>„Bezugnehmend auf die geforderten Subgruppenanalysen zu u. a. Alter, Geschlecht und Region bestätigte sich in einigen Strata (Alter: 18-64 Jahre bzw. 18-74 Jahre; bei Frauen; Region Europa) ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko ($\alpha = 5\%$) für PFS bzw. zusätzlich auch für Männer für OS zugunsten von Carfilzomib. Bezüglich Krankheitsschwere zeigte sich für Patienten mit ECOG-Status 0 und einer bzw. drei Vortherapien ein statistisch signifikanter Effekt für PFS zugunsten von Carfilzomib. Für Gesamtüberleben konnte</i></p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>dies lediglich für Patienten mit ECOG-Status 2 beobachtet werden. In den anderen Strata dieser Variablen erreichten Hazard Ratios keine statistische Signifikanz.</i></p> <p><i>In Subgruppen der verbleibenden Stratavariablen (Ethnizität, Körperoberfläche, Hämoglobin, Neutrophile, Thrombozyten, Kalziumspiegel, Kreatininclearance, Neuropathie, ISS-Stadium zur Diagnose, Plasmazellen, FISH-Risikogruppe, β2-Mikroglobulin, Stammzelltherapie, vorangegangene Therapie mit Bortezomib und/oder Lenalidomid, Refraktärität gegenüber Bortezomib oder IMiD oder Bortezomib und IMiD) zeigten sich teils statistisch signifikante, teils statistisch nicht signifikante Ergebnisse bezüglich PFS und OS zugunsten von Carfilzomib. In keinem Stratum wurde ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zuungunsten von Carfilzomib beobachtet.“</i></p> <p>Die oberen Ausführungen sind methodisch nicht sinnvoll. Nach einer Vielzahl von untersuchten Subgruppen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die Feststellungen den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit. Eine differenzierte Diskussion zur medizinischen Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet nicht statt. Insbesondere gilt es jedoch als allgemeiner Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse, dass eine naive Interpretation statistischer Signifikanz je Subgruppe und subgruppenbildendes Merkmal unzulässig ist. Wenn also in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen Subgruppe jedoch nicht, kann nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekts ausgelegt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	04.04.2016
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. 10, Z. 11- 16	<p>Anmerkung: <i>„Klinischen Leitlinien zufolge sollte die Behandlung einer aktiven (symptomatischen) Erkrankung erfolgen, wenn mindestens eines der sogenannten CRAB-Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsfolgen erfüllt ist: C – erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R – Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A – Blutarmut (anemia), B – Knochenbeteiligung (bone lesions). [...] Wird die Erkrankung erneut aktiv (Rezidiv), sollte wieder behandelt werden.“</i></p> <p>Diese Feststellung des G-BA bzgl. der Therapiebedürftigkeit im Rezidiv des Multiplen Myeloms bedarf einer weiteren Konkretisierung:</p> <p>Die CRAB-Kriterien werden primär herangezogen um den Übergang von dem asymptomatischen, „schwelenden“ Multiplen Myelom (<i>engl. smouldering multiple myeloma</i>) in die aktive Erkrankung Multiples Myelom zu definieren. Im Rahmen der Erstdiagnose und der Entscheidung zur Einleitung einer Primärtherapie sind die CRAB Kriterien demnach von alleiniger Relevanz. Dies wird auch durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) mit der Leitlinie Multiples Myelom (Stand Oktober 2013) für die Erstdiagnose bestätigt, während eine Definition der Therapiebedürftigkeit in der Rezidivsituation nicht erfolgt [1].</p> <p>Dabei sind die Kriterien zur Beurteilung der Therapiebedürftigkeit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben diese keine Auswirkungen.

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>bei Erstdiagnose und bei Feststellung eines Rezidivs klar voneinander zu unterscheiden: Im Gegensatz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befindet sich der Patient zum Zeitpunkt des Eintritts eines Rezidivs regelhaft in hämato-onkologischer Betreuung. Infolge der Erstdiagnose und der entsprechenden Behandlung wird der Patient engmaschig labortechnisch überwacht, um pathologische Veränderungen der charakteristischen Parameter, die auf ein Rezidiv schließen lassen, frühzeitig zu erkennen. Die CRAB Kriterien werden daher nicht alleinig herangezogen, um ein Therapieversagen oder ein Rezidiv zu definieren. Da die Myelom-Patienten in der Rezidivsituation häufig eine Anämie oder einen Anstieg des Kreatinins als Folge der (Vor)-Therapie erfahren, eignen sich diese CRAB-Parameter weniger als ausschließliches Kriterium für die Diagnose eines klinischen Rezidivs.</p> <p>Die IMWG unterscheidet in der Rezidivdiagnostik zwei Formen des Progresses: Die progressive Erkrankung und das klinische (symptomatische) Rezidiv. Zur Ermittlung des Zeitpunktes, an dem ein Patient therapiebedürftig wird, hat die IMWG die folgenden Kriterien einer progressiven Erkrankung (PD) definiert*:</p> <p><i>Zunahme um 25 % gegenüber dem geringsten Wert während des Ansprechens, von:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>M-Protein im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dL); und/oder</i> • <i>M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 Stunden);</i> 	

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><i>und/oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Nur für Patienten ohne messbare M-Protein-Spiegel in Serum und Urin: Die Differenz zwischen gebundenen und ungebundenen freien Leichtketten (absoluter Anstieg > 10 mg/dL)</i>• <i>Nur für Patienten ohne messbare M-Protein-Spiegel in Serum und Urin sowie ohne messbare freie Leichtketten: Anteil der Plasma-zellen im Knochenmark (absoluter Anteil ≥ 10 %)</i>• <i>Sicherer Nachweis der Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteil-Plasmozytome oder der Größenzunahme bestehender Knochenläsionen oder Weichteil-Plasmozytome</i>• <i>Entwicklung einer Hyperkalzämie (Korrigiertes Serum Calcium > 11,5 mg/dL oder 2,65 mmol/L), die nur durch die proliferative Plasmazellerkrankung erklärt werden kann.</i> <p><i>(*Ein Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 1 g/dL ist ausreichend für die Feststellung eines Rezidivs, wenn der M-Protein-Spiegel zu Beginn ≥ 5 g/dL betrug.)</i></p> <p>[2, 3]</p> <p>Eine weitere Therapie ist laut der IMWG-Empfehlung dann indiziert, wenn ein Patient symptomatisch rezidiert, ein rapider Anstieg des M-Proteins zu verzeichnen ist oder bei extramedullärer Erkrankung [4]. Im Gegensatz zur Erstdiagnose kann ein Patient im Rezidiv demnach bereits vor Eintritt der CRAB Symptome einer neuen The-</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>rapie zugeführt werden. Laut der für Deutschland repräsentativen Erhebung des OncologyInformationService (O.I.s) Therapie-Monitors Multiples Myelom gelingt es in der Deutschen Versorgung so bei dem Großteil der Patienten (ca. 58 %), eine Therapieentscheidung bereits vor Eintritt der CRAB Merkmale zu treffen, so dass der Patient nicht erst Endorganschäden erleiden muss, bevor eine weitere Therapie initiiert wird [5]. Die Vermeidung von Endorganschäden (CRAB) durch die Aufnahme einer neuen Therapie vor dem Hintergrund eines laborchemisch festgestellten rapiden M-Protein-Anstiegs wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die in den klinischen Studien zu Carfilzomib angewendete Charakterisierung therapiebedürftiger Patienten entspricht demnach insgesamt dem internationalen Konsens zum Management des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ausführung des G-BA zur Therapiebedürftigkeit sollte durch den folgenden Absatz ersetzt werden:</p> <p><i>„Therapiebedürftigkeit besteht in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, wenn der Patient symptomatisch rezidiert, ein rapider Anstieg des M-Proteins zu verzeichnen ist oder eine extramedulläre Erkrankung vorliegt. Eines oder mehrere der so genannten CRAB-Kriterien kann dabei erfüllt sein: C - erhöhtes Kalzium im Blut (hy-</i></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)
	<i>percalcemia), R - Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A - Blutarmut (anemia), B - Knochenbeteiligung (bone lesions).“</i>	
S. 17, Tab. 2 S. 51, Z 36 – S. 52 Z 5	<p>Anmerkung: <i>„Die Dosierung von Dexamethason erfolgte nicht zulassungskonform für Multiples Myelom mit mindestens einer Vorbehandlung. Die Dosierung entsprach der Behandlung eines neu diagnostizierten Multiplen Myeloms.“</i></p> <p>Zur zulässigen und angemessenen Dexamethason-Dosierung in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms bei Kombination mit Lenalidomid nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p> <p>Während die Zulassung von Lenalidomid für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms durch die EMA im Jahr 2007 in Kombination mit 40 mg Dexamethason jeweils an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-tägigen Therapiezyklus‘ erteilt worden ist (Standard-Dosierung, <i>RD</i>) [6], führten im Jahr 2010 neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu einem Paradigmenwechsel hin zu einer niedrigeren Dexamethason-Dosierung mit 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Therapiezyklus (<i>Rd</i>):</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (ECOG E4A03, N =445, NCT00098475) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von <i>RD</i> vs. <i>Rd</i> untersucht: Patienten, die in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standard-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zu Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm ab Seite 70.</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>dosierung (RD) randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus Dexamethason 40 mg/Tag an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 alle 28 Tage für die ersten vier Zyklen. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason (Rd) randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus niedrig dosiertes Dexamethason – 40 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 28 Tage.</p> <p>Diese klinische Studie bestätigte, dass die niedrigdosierte, wöchentliche Gabe von 40 mg Dexamethason in Bezug auf die Wirksamkeit der höher dosierten Standard-Dosierung (40 mg an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20) nicht unterlegen war, jedoch zu einer besseren Verträglichkeit bei den Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Analyse nach einjähriger Therapie mit der jeweiligen Lenalidomid-Kombination zeigte eine Gesamtüberlebensrate von 96 % (95% KI 94–99 %) bei Anwendung des niedrigdosierten Dexamethasons und nur 87 % (82–92 %) mit dem höher dosierten Dexamethason ($p=0,0002$) [7]. • In der Gruppe mit der höheren Dexamethason-Dosierung entwickelten 52 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis \geq Grad 3 innerhalb der ersten vier Behandlungsmonate, während es in der Gruppe mit der niedrigeren Dexamethason-Dosierung nur 35 % der Patienten waren ($p=0,0001$) [7]. 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Die drei häufigsten Ereignisse \geq Grad 3 waren tiefe Venenthrombosen [57/223 (26 %) vs. 27/220 (12%), (p=0,0003)], Infektionen einschließlich Pneumonie [35/223 (16%) vs. 20/220 (9%), (p=0,04)] und Fatigue [33/223 (15%) vs. 20/220 (9%), p=0,08] [7]. • In der Gruppe Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason wurde bei 20 Patienten (9,1 %) mindestens eine Behandlungsunterbrechung vorgenommen im Vergleich zu 65 Patienten (29,3 %) im Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung [7]. • 12 von 222 Hochdosis- und nur einer von 220 Niedrigdosis-Patienten verstarben in den ersten vier Monaten (p=0,003) [7]. • In einer nachträglich durchgeführten Analyse wurde in der Patientenpopulation mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 72,3 Wochen im Arm Lenalidomid/ niedrig dosiertes Dexamethason mit 6,8 % (15/220) eine geringere Mortalität beobachtet als im Arm Lenalidomid/ Dexamethason in Standarddosierung mit 19,3 % (43/223) [8]. <p>Die einmal wöchentliche und damit niedrigere Dexamethason-Dosierung ging insgesamt mit einem signifikant geringeren Schadenspotenzial für die Patienten einher [7]. Im Rahmen der Zulassungsentscheidung der EMA zur Behandlung des neu diagnosti-</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>zierten Multiplen Myeloms wurde die Anwendung der niedrigdosierten Dexamethason-Therapie in Kombination mit Lenalidomid als angemessen bewertet [8].</p> <p>Die verbesserten klinischen Ergebnisse unter niedrigdosiertem Dexamethason wurden auch in der Pomalidomid-Zulassungsentscheidungen im Anwendungsgebiet Multiples Myelom durch die EMA berücksichtigt, das in der Rezidivtherapie ebenfalls in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason zugelassen wurden [9-12].</p> <p>Laut Fachinformation zu REVLIMID ist in der Behandlung des Multiplen Myeloms mit mindestens einer Vortherapie die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abzuwägen [8]. In der Fachinformation zu Dexamethason ist keine spezifische Dosisempfehlung für die Indikation (rezidiviertes) Multiples Myelom vorgegeben. Gemäß Ziffer 4.2 der Fachinformation von Dexamethason ist die Höhe der Dosierung „abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie.“ [13].</p> <p>Die Höhe der eingesetzten Dexamethason-Dosierung darf demnach in Übereinstimmung mit der Fachinformation beider Wirkstoffe angepasst werden, insofern der behandelnde Arzt berechnete Gründe hierfür sieht. Vor dem Hintergrund der gegenüber dem Zeitpunkt der Erstzulassung 2007 aktuelleren Erkenntnisse aus der</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>Studie ECOG E4A03 (NCT00098475) bzgl. der klinischen Vorteile unter der niedrigdosierten einmal wöchentlichen Dexamethason-Gabe ist eine entsprechende Anpassung der Dexamethason-Dosisanpassung in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms demnach mit den Zulassungen von Lenalidomid und Dexamethason vereinbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der abschließenden Bewertung der ASPIRE Studie in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Carfilzomib sollte angemerkt werden, dass die gewählte Dexamethason-Dosierung im Rahmen der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse angemessen und somit zulässig ist.</p>	
<p>S. 20, Tab. 3 S. 26, Tab. 7, Z. 13- 16</p>	<p>Anmerkung: „Die Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Bestimmung eines Krankheitsprogress (M-Protein, Plasmazellanzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome), entsprechend o.g. Operationalisierung, werden nicht als patientenrelevant angesehen.“</p> <p>Zur Patientenrelevanz des Progressionsfreien Überlebens bzw. bzgl. der Operationalisierung des Krankheitsprogresses nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Patientenrelevanz von PFS ab Seite 42 ff.</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>Die Feststellung eines Krankheitsprogresses anhand laborchemischer Untersuchungen des M-Protein-Spiegels ist ein wesentlicher Bestandteil der Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Die für das Multiple Myelom charakteristische Bildung abnormaler monoklonaler Proteine (M-Proteine) kann durch den Arzt anhand laborchemischer Untersuchungen sehr schnell erkannt werden und erlaubt eine unverzerrte Quantifizierung der beim Patienten vorliegenden Tumorlast.</p> <p>In der Rezidivsituation wird seitens der International Myeloma Working Group (IMWG) eine Therapie empfohlen, sobald entweder ein symptomatisches Rezidiv eintritt, ein rapider Anstieg des M-Proteins festgestellt wird oder eine extramedulläre Erkrankung nachgewiesen wird [4]. Demnach bringt die Feststellung 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</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>wird dieser Parameter als direkt patientenrelevant mit Bezug auf die Morbidität bewertet.</p> <p>Eine aktuelle Meta-Analyse von 153 klinischen Studien mit insgesamt 230 Studienarmen und einer medianen Studiendauer von 3,8 Jahren, die Studienergebnisse von 22.696 Patienten einschloss, belegte die Validität des Progressionsfreien Überlebens als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben im Multiplen Myelom: Die Arbeitsgruppe um Felix et al. zeigte, dass das PFS bei Patienten mit einem Multiplen Myelom mit dem Gesamtüberleben signifikant korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75; $p < 0,0001$) [14]. 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.</p> <p>Die Relevanz des Endpunkts PFS wird auch von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Carfilzomib bestätigt:</p> <p><i>“The gain of 8.7 months (26.3 months in the CRd arm versus 17.6 months in the control group) in PFS is considered clinically significant.”</i></p> <p><i>“The addition of carfilzomib to Rd resulted in a clinically meaningful and statistically significant improvement in the primary endpoint</i></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><i>PFS compared to Rd [...].</i></p> <p><i>“No other treatment for MM has achieved the level of PFS prolongation as the combination of CRd in the proposed line of treatment.”</i></p> <p>[12]</p> <p>Auch für die Bestätigung des Orphan Drug Status von Carfilzomib durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), die dessen Zulassung 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 überhaupt ermöglichte, waren die klinischen Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf das PFS maßgeblich:</p> <p><i>„The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Kyprolis in multiple myeloma is justified because data show that, in patients who received at least one prior therapy, Kyprolis is more effective at improving the progression-free survival (how long the patients lived without their disease getting worse) than bortezomib, doxorubicin or lenalidomide.”</i></p> <p>[15, 16]</p> <p>Bleibt dieser Endpunkt unberücksichtigt, werden die Wirksamkeitsergebnisse des Produkts unter Nichtberücksichtigung der Zulassungsentscheidung beschnitten.</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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>PFS sollte als patientenrelevanter Endpunkte in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms vom G-BA im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V Berücksichtigung finden.</p>	
S. 21, Z. 1-12	<p>Anmerkung: <i>„Der Einschätzung des pU, dass „Gesamtansprechrate“, „Tiefe der Remission“, „Dauer der Remission“ und „Zeit bis Beginn der nachfolgenden Therapie“ patientenrelevante Endpunkte sind, konnte nicht gefolgt werden.</i></p> <p><i>Ansprechen, d. h. „Gesamtansprechrate“, „Tiefe der Remission“ und „Dauer der Remission“, wurde gemäß der IMWG-Kriterien operationalisiert. Diese Kriterien umfassen entweder Laborparameter oder bildgebende Verfahren (siehe PFS: Tabelle 7), die keine validen Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, wie Schmerz oder Fatigue darstellen. Darüber hinaus kann die Operationalisierung nicht eindeutig nachvollzogen werden, da Kriterien für das Vorliegen einer klinischen Indikation zur Messung/Bestimmung von Knochenläsionen, Weichteilplasmozytomen und Plasmazellen im Knochenmark nicht näher ausgeführt wurden. Zudem bleibt offen, welche Methode zur Messung der Weichteilplasmozytome herangezogen wurde.“</i></p>	<p>Die genannten Endpunkte sind Surrogatendpunkte, nicht per se patientenrelevant und fließen somit nicht in die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein.</p> <p>Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</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>Zur Patientenrelevanz des Therapieansprechens nimmt Takeda wie folgt Stellung:</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 Tumormasse 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 [4]. 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 [17]. Eine explorative Analyse des Bortezomib-Arms (N=315) zeigte, dass Patienten mit CR auch einen signifikant längeren medianen behandlungs-</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>freien 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 [18]. Wird hingegen ein fehlendes oder ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erkannt, kann frühzeitig auf eine alternative Therapiestrategie gewechselt werden.</p> <p>Dabei basiert auch die Beurteilung, ob eine „rezidierte und/oder refraktäre“ Erkrankung vorliegt, auf der Beurteilung der Ansprechrate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein refraktäres Multiples Myelom liegt vor, wenn kein Therapieansprechen auf die Primärtherapie oder eine Salvage-Therapie festgestellt werden kann, oder wenn innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie eine progressive Erkrankung (PD) eintritt. Eine primär refraktäre Erkrankung liegt vor, wenn ein Patient auf keine bisherige Therapie wenigstens ein minimales Ansprechen zeigte [2]. • Das rezidierte Myelom ist definiert als die bereits vorbehandelte Erkrankung, die progressiv fortschreitet und die Initiierung einer Salvage-Therapie erfordert, aber nicht die Kriterien einer primär refraktären Erkrankung erfüllt. Dabei wird unterschieden, ob der Krankheitsprogress mittels laborche- 	

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>mischer Untersuchungen ermittelt wurde, aber Symptome zu diesem Zeitpunkt noch nicht (wieder) aufgetreten sind (PD), oder ob der Patient bereits wieder CRAB Merkmale aufweist (klinisches Rezidiv) [2].</p> <p>Darüber hinaus ist das Ansprechen auf eine Behandlung für den Patienten mit einer unmittelbar fühlbaren Verringerung der Krankheitslast assoziiert. Somit werden diese Parameter als direkt patientenrelevant mit Bezug auf die Morbidität bewertet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Therapieansprechen im allgemeinen und das tiefe Ansprechen im speziellen sollte als patientenrelevanter Endpunkt in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms vom G-BA im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V Berücksichtigung finden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., *Leitlinie Multiples Myelom*. 2013.
2. Rajkumar, S.V., et al., *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood, 2011. **117**(18): p. 4691-5.
3. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
4. Laubach, J., et al., *Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group*. Leukemia, 2015.
5. OncologyInformationService, *TherapyMonitor Multiple Myeloma, HY1 2015 Germany (Presentation for Takeda Oncology D)*. 2015.
6. European Medicines Agency, *Revlimid EPAR: Scientific Discussion*. 2007.
7. Rajkumar, S.V., 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**: p. 29-37.
8. European Medicines Agency, *European Public Assessment Report (EPAR) Revlimid, EMA/130972/2015*. 2015.
9. Amgen Europe B.V., *Fachinformation Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand November 2015)*. 2015.
10. Celgene Europe Ltd., *Fachinformation IMNOVID Hartkapseln (Stand November 2015)*. 2015.
11. European Medicines Agency, *European Public Assessment Report (EPAR) Pomalidomide Celgene, EMA/CHMP/427059/2013*. 2013.
12. European Medicines Agency, *European Public Assessment Report (EPAR) Kyprolis, EMA/670306/2015*. 2015.
13. Ratiopharm GmbH, *Fachinformation Dexamethason-ratiopharm 4 mg / 8 mg Tabletten (Stand Juli 2015)*. 2015.
14. Felix, J., et al., *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 122.
15. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation: Carfilzomib (Kyprolis) for the treatment of multiple myeloma, EMA/COMP/656221/2015*. 2015.
16. *VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden*.
17. Janssen-Cilag International NV, *Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand April 2015)*. 2015.
18. Niesvizky, R., 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): p. 46-53.

5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	04.04.2016
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>Hintergrund</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Velcade® (Bortezomib). Dieses ist indiziert [1]</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason 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• in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzell-transplantation nicht geeignet sind• in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind• in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.03.2016 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Carfilzomib (Kyprolis®) der Amgen GmbH veröffentlicht. [2]</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Orphan Drug Carfilzomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. [3]</p> <p>Nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Anwendungsgebiete ist ersichtlich, dass es eine Überschneidung der Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe gibt. Vor diesem Hintergrund sieht sich die Janssen-Cilag GmbH zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt an.</p>	
<p>Nichtberücksichtigung von PFS als patientenrelevanter Endpunkt durch den G-BA</p> <p>Der G-BA bezieht in seine Nutzenbewertung das PFS nicht als patientenrelevanten Endpunkt mit ein. Die Janssen-Cilag GmbH ist der Auffassung, dass PFS durchaus ein patientenrelevanter Endpunkt ist.</p> <p><u>Begründung der Janssen-Cilag GmbH:</u></p> <p>Im Nutzendossier zu Carfilzomib wird die pivotale Studie ASPIRE dargestellt. [4] Es handelt sich dabei um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie an Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom mit 1-3 Vortherapien mit dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS).</p> <p>Im Verum-Arm (Carfilzomib, Revlimid, Dexamethason, CRd) beträgt das PFS im Median 26,3 Monate (95 %-KI: 23,3; 30,5) gegenüber</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Patientenrelevanz von PFS ab Seite 42 ff.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>17,6 Monate (95 %-KI: 15,0; 20,6) im Kontrollarm (Revlimid, Dexamethason, Rd). Die Konfidenzintervalle des medianen PFS der beiden Arme überlappen sich nicht, welches einen Indikator für einen bedeutsamen relevanten Unterschied darstellt.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Carfilzomib werden die Ergebnisse des primären Endpunktes PFS als Morbiditätsendpunkt zwar ergänzend dargestellt, nicht jedoch in die Nutzenbewertung mit einbezogen. Begründet wird dieses Vorgehen wie folgt: ([2]; Tabelle 7, S. 26)</p> <p><i>„Die Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Bestimmung eines Krankheitsprogress (M-Protein, Plasmazellanzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome), entsprechend o.g. Operationalisierung, werden nicht als patientenrelevant angesehen.</i></p> <p><i>Da PFS der primäre Endpunkt der ASPIRE-Studie ist, werden Ergebnisse dazu im Abschnitt 2.6.3 ergänzend dargestellt, aber nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.“</i></p> <p>Die Patientenrelevanz ist im Sinne der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (noch) nicht legaldefiniert; eine Definition des Begriffes „Patientenrelevanz“ sowie eine transparente Gewichtung von Endpunkten stehen auch fünf Jahre nach Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) und des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [5] noch aus.</p> <p>Für das bewertungsgegenständliche Indikationsgebiet ist das Eintreten eines Progresses jedoch in der klinischen Praxis häufig das maßgebliche Entscheidungskriterium – für Arzt und Patient – für eine Folgetherapie. Der Endpunkt PFS muss sowohl aus Gründen der nachgewiesenen Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben sowie Morbidität und Lebensqualität als auch aus Studien zu Patientenpräferenzen als patientenrelevant angesehen werden.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) <i>PFS als Surrogat für Gesamtüberleben</i></p> <p>Neben der Korrelation von PFS mit patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität und Morbidität zeigt sich beim Multiplen Myelom eine hohe Korrelation zwischen PFS und Mortalität. So konnte nachgewiesen werden, dass zur Prognoseabschätzung für das mediane Gesamtüberleben bei Multiplen Myelom der Endpunkt PFS mit dem medianen Gesamtüberleben korreliert (Spearman rank correlation coefficient=0,75, p<0,0001). [6]</p> <p>Daher ist PFS beim Multiplen Myelom als Surrogat für das Gesamtüberleben und infolgedessen als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.</p> <p>b) <i>PFS als Surrogat für Lebensqualität</i></p> <p>Ein Progress des Multiplen Myeloms wirkt sich sowohl unter Erhaltungstherapie als auch nach einer Therapiepause negativ auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten aus. Eine Nachanalyse der Studie MM-015 mit 459 Patienten ergab, dass bei Patienten mit Krankheitsprogress unter Therapie die Lebensqualität in zwei bzw. drei von sechs Subdomänen der verwendeten Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) statistisch signifikant schlechter war, als bei Patienten ohne Krankheitsprogress. [7]</p> <p>Demzufolge ist PFS beim Multiplen Myelom als Surrogat für die Lebensqualität und infolgedessen als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.</p> <p>c) <i>PFS als Surrogat für Morbidität</i></p> <p>Ein erneuter Progress des Multiplen Myeloms ist gemäß den Empfehlungen der International Myeloma Working Group (IMWG) meist als klinischer oder serologischer Progress definiert. Der klinische Progress</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist nach IMWG definiert als: [8]</p> <ol style="list-style-type: none">1. neu aufgetretene Weichteil- oder Knochenmanifestation2. relevantes Fortschreiten von Weichteil- oder Knochenmanifestation (Größenzunahme um mindestens 50 %)3. relevante Laborveränderungen<ul style="list-style-type: none">- Hyperkalzämie (11,5 mg/dl; 2,875 mMl)- Abfall des Hämoglobin um mehr als 2 g/dl (1,25 mM) oder Abfall auf unter 10 g/dl- Anstieg des Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl (177 mMl)4. Hyperviskosität <p>Ein Progress bedeutet demnach eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.</p> <p>Aus diesem Grund ist PFS beim Multiplen Myelom als Surrogat für Morbidität und infolgedessen als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.</p> <p>d) <i>PFS als Patientenpräferenz</i></p> <p>In einem Discrete-Choice-Experiment (DCE) mit 282 Patienten mit Multiplem Myelom konnte gezeigt werden, dass die Patienten neben der reinen Wirkung einer Behandlung andere Endpunkte für ihr subjektives Krankheitserleben als wichtiger bewerten. [9]</p> <p>Aus insgesamt 16 abgefragten Endpunkten wie z.B. Wirksamkeit („very high effectiveness“) oder Verbesserung der physischen Lebensqualität sind vor allem eine lang anhaltende Wirkung der Therapie, krankheitsfreie Lebenszeit und Therapiepausen relevant für die Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Zusammenschau lässt sich festhalten, dass PFS einen starken Zusammenhang mit anerkannten patientenrelevanten Endpunkten aus allen Endpunktkategorien hat. Auch die von Patienten selbst geäußerte und wissenschaftlich erhobene Willensäußerung zeigt, dass das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) als wertvoll von den betroffenen Patienten selbst betrachtet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von PFS in der Indikation Multiples Myelom als patientenrelevanten Endpunkt und Einbeziehung in die Nutzenbewertung des G-BA</p>	
<p>Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS</p> <p>Der G-BA stuft das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS als hoch ein ([2]; Tabelle 5, S. 22 f.), im Gegensatz zum Hersteller, der das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS niedrig ansieht ([4]; Modul 4, Tabelle 4-17, S. 64). Die Janssen-Cilag GmbH sieht ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial.</p> <p><u>Begründung der Janssen-Cilag GmbH:</u></p> <p>Der Endpunkt PFS unterliegt im Vergleich zu dem Endpunkt Gesamtüberleben geringeren Einflüssen durch spätere Störfaktoren wie Crossover und / oder Folgetherapien. Daher sollte dem PFS prinzipiell das gleiche Verzerrungspotenzial zugeschrieben werden wie dem Gesamtüberleben.</p> <p>Die dem PFS zugrunde liegende Progression der Erkrankung (progressive disease, PD) wurde in der ASPIRE-Studie gemäß den IMVG-Kriterien festgestellt. [4, 8] Die Anzeichen eines Progresses sind anhand von Laborparametern oder bildgebenden Verfahren zu erfassen und unterliegen nicht der subjektiven Einschätzung des Arztes oder des</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Patientenrelevanz von PFS ab Seite 42 ff.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten.</p> <p>Darüber hinaus sollte Subjektivität und daher weitere Verzerrung in der ASPIRE-Studie unterbunden werden, indem die Krankheitsprogression von einem verblindeten unabhängigen Komitee (Independent Review Committee, IRC) ermittelt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Korrektur des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS von hoch in niedrig durch den G-BA</p>	
<p>Nichtberücksichtigung von Ansprechen und Remission als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Der G-BA bezieht in seine Nutzenbewertung das Ansprechen und damit verbundene Endpunkte wie Tiefe der Remission nicht als patientenrelevante Endpunkte mit ein. Die Janssen-Cilag GmbH ist der Auffassung, dass das Ansprechen durchaus ein patientenrelevanter Endpunkt ist.</p> <p><u>Begründung der Janssen-Cilag GmbH:</u></p> <p>In der Studie ASPIRE stellt das Ansprechen, also die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), die Tiefe der Remission und die Dauer der Remission, einen sekundären Endpunkt dar. In der Nutzenbewertung des G-BA zu Carfilzomib wird der Endpunkt Ansprechen in der Kategorie Morbidität als nicht patientenrelevant eingestuft und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und auch nicht dargestellt ([2]; Tabelle 3, S. 20).</p> <p>Die Gesamtansprechrates setzt sich zusammen aus stringenter Komplettresponse (stringent complete response, sCR), kompletter Response (complete response, CR), sehr guter partieller Response (very good partial response, VGPR) und partieller Response (partial</p>	<p>Die genannten Endpunkte sind Surrogatendpunkte, nicht per se patientenrelevant und fließen somit nicht in die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein.</p> <p>Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>response, PR). [8] Die Response wurde durch ein verblindetes Independent Review Committee (IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien festgelegt. [4]</p> <p>Ein Ansprechen auf eine Therapie und das Erreichen einer kompletten Remission stellen aus mehreren Gründen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Gemäß den Internationalen Responsekriterien für das Multiple Myelom [10] lässt sich bei einer kompletten Response kein monoklonales Protein in Serum und Urin nachweisen, der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark liegt unter 5 % und eine Weichteilmanifestation ist nicht nachweisbar. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die Therapie praktisch gestoppt.</p> <p>Während der Remission sind die Patienten frei von typischen, mit der Erkrankung assoziierten Symptomen (z.B. anämiebedingte Schwäche und Müdigkeit) bzw. nehmen bestehende Symptome nicht zu oder bessern sich (z.B. Knochenschmerzen). Durch die komplette Remission wird somit die Beeinträchtigung der Patienten vermindert oder eine weitere Zunahme der Symptome zumindest verhindert. Je schneller die komplette Remission eintritt, desto länger ist der Patient nicht oder geringer von den krankheitstypischen Beschwerden betroffen.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen Ansprechen und Langzeitdaten ist in zahlreichen Phase 3-Studien gezeigt worden. Unabhängig von einer Erstlinientherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation und unabhängig von der Therapielinie (Erstlinientherapie oder Rezidivtherapie) zeigt sich die prognostische Signifikanz der kompletten Remission für verschiedene Langzeitendpunkte. [11] In der VISTA-Studie beispielsweise wurden Patienten mit Multiplem Myelom, die keine Stammzell-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>transplantation erhielten, entweder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) oder mit Melphalan und Prednison alleine (MP) behandelt. Die Patienten im VMP-Arm erreichten eine Gesamtansprechrate von 71 % verglichen mit den Patienten MP-Arms, die lediglich eine Gesamtansprechrate von 35 % erzielten. Die CR-Raten waren entsprechend: 30 Patienten erreichten im VMP-Arm eine komplette Remission, lediglich vier Patienten im MP-Arm. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die höhere Gesamtansprechrate im VMP-Arm mit besseren Langzeitdaten einhergeht:</p> <table border="1" data-bbox="152 687 1055 1027"> <thead> <tr> <th></th> <th>VMP</th> <th>MP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dauer des Ansprechens</td> <td>19,9 Monate</td> <td>13,1 Monate</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Progression</td> <td>24,0 Monate</td> <td>16,6 Monate</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur nächsten Therapie</td> <td>28,1 Monate</td> <td>19,2 Monate</td> </tr> <tr> <td>Therapiefreies Intervall:</td> <td>16,6 Monate</td> <td>8,4 Monate</td> </tr> <tr> <td>3-Jahres-Gesamtüberleben</td> <td>72 %</td> <td>59 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Damit übereinstimmende Ergebnisse wurden auch bei der Rezidivbehandlung gezeigt. In der APEX-Studie beispielsweise wurden Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom entweder mit Bortezomib oder mit Hochdosis-Dexamethason behandelt. Die Patienten im Bortezomib-Arm erreichten eine Gesamtansprechrate von 43 % verglichen mit den Patienten des Hochdosis-Dexamethason-Arms, die lediglich eine Gesamtansprechrate von 18 % erzielten. Die CR-Raten waren entsprechend: 15 Patienten erreichten im Bortezomib-Arm eine komplette Remission, lediglich zwei Patienten im Hochdosis-Dexamethason-Arm. Auch hier zeigte sich, dass die höhere Gesamtan-</p>		VMP	MP	Dauer des Ansprechens	19,9 Monate	13,1 Monate	Zeit bis zur Progression	24,0 Monate	16,6 Monate	Zeit bis zur nächsten Therapie	28,1 Monate	19,2 Monate	Therapiefreies Intervall:	16,6 Monate	8,4 Monate	3-Jahres-Gesamtüberleben	72 %	59 %		
	VMP	MP																		
Dauer des Ansprechens	19,9 Monate	13,1 Monate																		
Zeit bis zur Progression	24,0 Monate	16,6 Monate																		
Zeit bis zur nächsten Therapie	28,1 Monate	19,2 Monate																		
Therapiefreies Intervall:	16,6 Monate	8,4 Monate																		
3-Jahres-Gesamtüberleben	72 %	59 %																		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p>sprechraten mit besseren Langzeitdaten verbunden ist:</p> <table border="1" data-bbox="152 416 1055 651"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bortezomib</th> <th>Hochdosis-Dexamethason</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dauer des Ansprechens</td> <td>7,8 Monate</td> <td>5,6 Monate</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Progression</td> <td>6,2 Monate</td> <td>3,5 Monate</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>29,8 Monate</td> <td>23,7 Monate</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine weitere Analyse an 1.175 Patienten bestätigt diese Ergebnisse und zeigt zudem, dass das Erreichen einer kompletten Remission ein unabhängiger Prädiktor für ein längeres PFS und Gesamtüberleben ist und nicht durch Faktoren wie Alter des Patienten, Erkrankungsstadium oder Behandlungsregime beeinflusst wird. [12]</p> <p>Für den Patienten bedeuten damit ein Behandlungserfolg und das Erreichen einer kompletten Remission eine gute Aussicht auf ein längeres symptomfreies Intervall und auf ein längeres Gesamtüberleben. Aus den genannten Gründen ist der Endpunkt Ansprechen als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Ergänzend zu dieser Ableitung wird darauf hingewiesen, dass in der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA zu Decitabin folgende Aussage zu dem Endpunkt Ansprechen zu lesen ist: [13]</p> <p><i>„Der Endpunkt CR kann als wichtiger Prognosefaktor gesehen werden, welcher für die Therapieentscheidung relevant ist.“ (S. 9)</i></p> <p><i>„Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes CR+CRp (+Dauer) ist nicht abschließend einschätzbar. Es kann festgehalten werden, dass die CR einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, welcher relevant für die Therapieentscheidung ist.“ (S. 33)</i></p>		Bortezomib	Hochdosis-Dexamethason	Dauer des Ansprechens	7,8 Monate	5,6 Monate	Zeit bis zur Progression	6,2 Monate	3,5 Monate	Gesamtüberleben	29,8 Monate	23,7 Monate		
	Bortezomib	Hochdosis-Dexamethason												
Dauer des Ansprechens	7,8 Monate	5,6 Monate												
Zeit bis zur Progression	6,2 Monate	3,5 Monate												
Gesamtüberleben	29,8 Monate	23,7 Monate												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von Ansprechen und damit verbundenen Endpunkten wie Tiefe der Remission als patientenrelevante Endpunkte und Einbeziehung in die Nutzenbewertung des G-BA	
Anzahl Studienabbrecher Der G-BA stellt eine stark unterschiedliche Anzahl Studienabbrecher in den beiden Studienarmen der ASPIRE-Studie fest. Diese Auffassung teilt die Janssen-Cilag GmbH nicht. <u>Begründung Janssen-Cilag GmbH:</u> Bei der Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Patientenfluss sowie zur Einnahme der Studien- und Begleitmedikation in der ASPIRE-Studie stellt der G-BA Folgendes fest: ([2]; S. 52) <i>„Die Anzahl der Teilnehmer, die die Studienmedikation abbrechen, unterschied sich laut Tabelle 12 und Abbildung 2 stark. Fast doppelt so viele Personen im Verum- (n=49; 12,4 %) wie im Kontrollarm (n=27; 6,8 %) beendeten die Therapie aufgrund verschiedenster Gründe wie z. B. Patientenentscheidungen, zu häufigen Studienvisiten, gutem Ansprechen, Transplantation oder Beginn einer neuen Therapie.“</i> Der Tabelle 12 ([2]; S. 33 f.) ist jedoch zu entnehmen, dass ein Abbruch der Einnahme der Studienmedikation im CRd-Arm bei 274 Patienten (69,2 %), im Rd-Arm hingegen bei 303 Patienten (76,5 %) erfolgte. Somit sind <u>insgesamt</u> im CRd-Arm weniger Studienabbrecher als im Rd-Arm. Dieser Fakt bleibt auch bestehen, wenn die Gründe differenziert betrachtet werden (UE: 60 (15,2 %) vs 69 (17,4 %); Krankheitsprogression: 156 (39,4 %) vs 195 (49,2 %); Entzug der Einverständniserklärung (7 (1,8 %) vs 11 (2,8 %)). Stets sind im CRd-Arm weniger Studienabbrecher als im Rd-Arm zu verzeichnen. Kein Unterschied ist festzustel-	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len bei den Gründen Protokollverletzung (2 (0,5 %) vs 1 (0,3 %)) und multiple UE / schlechte Lebensqualität (6 (1,5 %) vs 5 (1,3 %)). Mehr Studienabbrecher werden hingegen bei den Gründen Patientenentscheidung / zu häufige Studienvsiten (24 (6,1 %) vs 16 (4,0 %) und gutes Ansprechen auf Therapie / Transplantation/ neue Therapie (19 (4,8 %) vs 6 (1,5 %)). In der Gesamtschau sind im CRd-Arm weniger Studienabbrecher zu verzeichnen als im Rd-Arm.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Betrachtung der Gesamtpopulation für die Analyse der Studienabbrecher</p>	
<p>Änderung des Studienprotokolls in Amendments</p> <p>Die Änderung des Studienprotokolls in Hinblick auf die Hinzunahme des Grenzwerts für Hyperkalzämie zur Definition von PFS lässt es für den G-BA unklar, inwieweit der Endpunkt PFS dadurch einer Verzerrung unterliegt. Dieser Aussage kann die Janssen-Cilag GmbH nicht folgen.</p> <p><u>Begründung der Janssen-Cilag GmbH:</u></p> <p>Die Rekrutierung der Patienten in die ASPIRE-Studie fand in der Zeit von Juli 2010 bis März 2012 statt. Der G-BA merkt an: ([2]; S. 16 f.)</p> <p><i>„Im Verlauf der Studie wurde das Studienprotokoll vier Mal geändert und ein länderspezifisches (Bulgarien) Addendum ergänzt. Die ersten beiden Amendments und das länderspezifische Addendum wurden vor dem Einschluss des ersten Patienten in die Studie verfasst. Die zwei letzten Amendments, vom 04. März 2011 und 19. Dezember 2011, wurden nach Beginn der Rekrutierungsphase formuliert. Diese enthalten für die Nutzenbewertung relevante Modifikationen des Studienprotokolls.“</i></p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zu methodischen Details der Studie ASPIRE ab Seite 73 ff.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Anhang 4-E in Modul 4 des eingereichten Dossiers finden sich zu den Amendments die folgenden Angaben: ([4]; S. 137 ff.)</p> <p><i>Amendment 3 (04. März 2011):</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Änderung der Definition der DCR (von ORR+SD \geq 8 Wochen in ORR+MR+SD \geq 8 Wochen).</i> (DCR=Disease Control Rate; MR=Minimal Response; SD=Stable Disease)▪ <i>Ergänzung der Einschlusskriterien um IgA-Kriterium (quantitatives Immunglobulin im Serum \geq 750 mg/dl), um Konsistenz in Carfilzomib Studienprogramm zu gewährleisten.</i>▪ <i>Patienten-Screening: hämatologische Laboruntersuchung innerhalb von 21 Tagen statt 14 Tage vor Randomisierung, um größere Flexibilität bei der Leukozyten-Zählung zu gewährleisten.</i>▪ <i>Ergänzung der sekundären Endpunkte Veränderung der Lebensqualität (EROTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) und CBR aus Konsistenzgründen.</i> (CBR=Clinical Benefit Response) <p><i>Amendment 4 (19. Dezember 2011):</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Korrektur der Stichprobengröße von 700 auf ca. 780 Studienteilnehmer. Ergebnis der ersten Interimsanalyse.</i> <p>Das Amendment 4 war im Rahmen der ersten Interimsanalyse präspezifiziert. Eine Anpassung der Fallzahl innerhalb der ersten Interimsanalyse ist ein übliches Verfahren. Auf diese Weise werden sowohl zu hohe Fallzahlen als auch zu niedrige Fallzahlen vermieden. Beides ist aus ethischen Gründen problematisch. Zu hohe Fallzahlen bedeuten, dass zu vielen Patienten eine weniger gute Therapie zugemutet wird. Zu</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>niedrige Fallzahlen haben die Folge, dass die wissenschaftliche Fragestellung der Studie nicht beantwortet werden kann und die Patienten vergeblich an einer Studie teilgenommen haben.</p> <p>Das Amendment 3 beinhaltet eine den primären Endpunkt PFS betreffende Ergänzung. Wird eine Krankheitsprogression aufgrund des Kriteriums Hyperkalzämie, die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann, festgestellt, so soll der Calciumspiegel im Serum >11,5 mg/dl oder 2,65 mmol/l betragen.</p> <p>Zwar enthalten die Amendments 3 und 4 nach Meinung des G-BA „für die Nutzenbewertung relevante Modifikationen des Studienprotokolls“ ([2]; S. 17), jedoch muss dabei auch der Zeitpunkt der Änderung berücksichtigt werden. Das Amendment 3 erfolgte ca. sieben Monate nach Rekrutierungsbeginn. Die Rekrutierungszeit betrug insgesamt 21 Monate. Es ist davon auszugehen, dass die Rekrutierung in den ersten Monaten langsamer stattfindet als mit zunehmender Studiendauer, so dass entsprechend nur wenige Patienten vor der Änderung eingeschlossen wurden und somit betroffen sind.</p> <p>Das PFS beträgt im CRd-Arm im Median 26,3 Monate (95 %-KI: 23,3; 30,5) gegenüber 17,6 Monate (95 %-KI: 15,0; 20,6) im Rd-Arm. Die Konfidenzintervalle des medianen Überlebens der beiden Arme überlappen sich nicht, welches einen Indikator für einen bedeutsamen relevanten Unterschied darstellt.</p> <p>Die Zusammenschau der Aspekte Zeitpunkt des Amendments und Studienergebnisse führt zu dem Schluss, dass die den primären Endpunkt betreffende Ergänzung keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt PFS unterliegt durch die Änderung des Studienpro-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tokolls keiner Verzerrung und ist ergebnissicher.	
<p>Ergebnisse zur Lebensqualität sind wenig belastbar Der G-BA schätzt die Ergebnisse der Erhebung der Lebensqualität als wenig belastbar für die Nutzenbewertung ein. Dieser Auffassung folgt die Janssen-Cilag GmbH nicht.</p> <p><u>Begründung der Janssen-Cilag GmbH:</u></p> <p>In der ASPIRE-Studie wurde die Lebensqualität mittels eines generischen (EORTC QLQ-C30) und eines krankheitsspezifischen Instruments (EORTC QLQ-MY20) erfasst. Die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 betrug zum Zeitpunkt von Zyklus 18 im CRd-Arm 86,3 % und im Rd-Arm 79,0 %. Insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, die sich normalerweise einschränkend auf die Bereitschaft zur Beantwortung von Lebensqualitätsfragebögen auswirkt, sind die genannten Rücklaufquoten sehr hoch.</p> <p>Der CRd-Arm erhält für den Zeitraum von Zyklus 1 bis Zyklus 18 CRd und ab Zyklus 19 Rd, der Kontrollarm mit Zyklus 1 beginnend Rd alleine. Der EORTC QLQ-C30 wird bis Zyklus 18 in beiden Armen erfasst.</p> <p>Der G-BA schreibt in seiner Nutzenbewertung ([2]; S. 56):</p> <p><i>„Zudem ist die Erfassung der Lebensqualität über den Zeitraum der Medikationsgabe hinaus und die Nutzung der gesamten zur Verfügung stehenden Informationen zur Lebensqualität wünschenswert.“</i></p> <p>Da ab Zyklus 19 die Patienten in beiden Armen die gleiche Therapie Rd erhalten, ist nicht davon auszugehen, dass ab Zyklus 19 Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt werden. Daher ist es auch unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere vertretbar, auf das Ausfüllen des umfangreichen Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 zu ver-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Lebensqualitätserhebung mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 ab Seite 48 ff.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zichten.</p> <p>Weiterhin wird in der Nutzenbewertung angemerkt ([2]; S. 56):</p> <p><i>„Zudem kann nicht nachvollzogen werden, worauf die Wahl der Responseschwelle von 10 Punkten fußte. Die Robustheit der Ergebnisse ist nicht belegt“.</i></p> <p>Die Amgen GmbH erläutert in ihrem Dossier zu Carfilzomib sehr ausführlich das Vorgehen ([4]; S. 35):</p> <p><i>„Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt (post-hoc), um den Anteil der Patienten mit einer individuell klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität zu ermitteln (IQWiG 2015). Für diese Analysen wurde eine individuelle Verbesserung um mindestens 10 Punkte in den Zyklen 3, 6, 12 und 18 gegenüber Studienbeginn festgelegt (Osoba et al. 1998, Cocks et al. 2011). Dieser als klinisch relevant angesehene Schwellenwert wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2013) und bereits in klinischen Studien herangezogen (Stockler et al. 2014).“</i></p> <p>Darin führt die Amgen GmbH als Quelle für die Vorgehensweise und den gewählten Schwellenwert u.a. die Tragenden Gründe zur Nutzenbewertung von Crizotinib an: ([14]; S. 6)</p> <p><i>„Für die Bewertung der Symptomatik werden die Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 herangezogen, mit denen in der PROFILE 1007-Studie, neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, generelle Symptome einer Krebserkrankung bzw. spezifische Symptome bei Lungenkrebs erhoben worden sind. Hinsichtlich der verschiedenen vorliegenden Auswertungen werden für die Bewertung die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium herangezogen. Die Verbesserung der Symptomatik wird</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>durch den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung von 10 Punkten beschrieben.“</i></p> <p>In Analogie dazu sollte sowohl die Vorgehensweise als auch der Schwellenwert akzeptiert werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung ist jedoch zu lesen ([2]; S. 56):</p> <p><i>„Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zur Lebensqualität als wenig belastbar eingeschätzt. Die statistisch signifikante Veränderung der Lebensqualität auf der Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ zugunsten von Carfilzomib ist deshalb nicht nur bezüglich der klinischen Relevanz sondern auch methodisch in Frage zu stellen.“</i></p> <p>Wenn unter <i>„methodisch in Frage zu stellen“</i> gemeint ist, dass keine Erhebung der Lebensqualität ab Zyklus 19 stattgefunden hat, sei auf die vorher stehende Ableitung verwiesen. Es bleibt jedoch unklar, was genau unter <i>„methodisch in Frage zu stellen“</i> gemeint ist. Hierfür wird um eine Erklärung gebeten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einschätzung der erhobenen Daten zur Lebensqualität und der daraus resultierenden Ergebnisse als belastbar</p>	
<p>Epidemiologische Kennzahlen</p> <p>Bei der Ableitung der epidemiologischen Kennzahlen kritisiert das IQWiG die Vorgehensweise der Amgen GmbH. Dieser Kritik folgt die Janssen-Cilag GmbH nicht.</p> <p><u>Begründung der Janssen-Cilag GmbH:</u></p> <p>Im Modul 3 des Dossiers zu Carfilzomib leitet die Amgen GmbH die Inzidenz und die 5-Jahresprävalenz für Patienten mit Multiplem Myelom ab. ([15]; S. 24 ff.) Hierzu bedient sie sich der Daten des Robert-Koch-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Herleitung der Patientenpopulation ab Seite 78 ff.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Instituts (RKI). [16] In diesem Dokument sind die epidemiologischen Kennzahlen für die Jahre 2009 und 2010 sowie eine Prognose für das Jahr 2014 für die verschiedenen Krebsarten aufgeführt. In der Bewertung der epidemiologischen Kennzahlen durch das IQWiG wird auf Folgendes hingewiesen: ([17]; S. 5)</p> <p><i>„Eine weitere Unterschätzung resultiert aus der Prognose der 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2016 (17 650 bis 18 176 Patienten), die auf Daten aus den Jahren 2009 und 2010 basiert. Dem aktuellen Bericht des RKI ist eine 5-Jahresprävalenz von 18 600 Patienten für das Jahr 2011 bzw. 18 900 Patienten für das Jahr 2012 zu entnehmen [9].“</i></p> <p>Der vom IQWiG zitierte Bericht des RKI [18], der auf Daten aus den Jahren 2011 und 2012 beruht, war zum Zeitpunkt des Verfahrensbeginns für Carfilzomib am 15.12.2015 noch nicht veröffentlicht. Auf diesen Bericht wurde erst am 17.12.2015 in einer Pressemitteilung vom RKI hingewiesen, also zwei Tage nach Einreichen des Dossiers zu Carfilzomib beim G-BA.</p> <p>Im weiteren Verlauf der Ableitung der Patienten im Anwendungsgebiet von Carfilzomib bedient sich die Amgen GmbH einer Analyse des Marktforschungsinstituts IMS Health. Carfilzomib ist indiziert für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. [3] Die von der Amgen GmbH verwendete Marktforschungsanalyse wird durch das IQWiG kritisiert: ([17]; S. 5)</p> <p><i>„Der IMS Health Bericht basiert auf einem Modell zur Ermittlung der Patienten in Erstlinientherapie bzw. höheren Behandlungslinien. Obwohl das Modell, welches dem Betriebs- und Geschäftsgeheimnis unterliegt, erläutert wird, sind die meisten getroffenen Annahmen und Rechenschritte nicht nachvollziehbar. So können z.B. die im IMS Health Bericht dargestellten Anteile für den Übertritt in die nächst höheren The-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>rapielinien bei der Behandlung des multiplen Myelom nicht nachvollzogen werden. Der pU erläutert dies ebenfalls nicht in seinem Dossier.“</i></p> <p>Durch die ICD-10-Codierung können lediglich Patienten mit einer gesicherten Diagnose „Multiples Myelom“ identifiziert werden (ICD-10 C90.0-). Nicht ableitbar ist dabei jedoch die Anzahl der bereits erfolgten Vortherapien. Aus der Literatur sind dazu keine Daten bekannt. Um diese Lücke zu schließen, ist es notwendig, sich einer Quelle zu bedienen, die diese Daten regelmäßig und aktuell im deutschen Versorgungskontext erhebt. Dieses können, wenn andere Quellen – wie hier gegeben – nicht verfügbar sind oder auch zur Unterstützung, Marktforschungen sein, die sich dieser Fragestellung unter Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätsstandards, annehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zulassung der Nutzung von Marktforschungsanalysen und Akzeptanz generell von Marktforschungsanalysen als Quelle. durch das IQWiG</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Velcade 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand April 2015.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Carfilzomib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1248/2016-03-14_Nutzenbewertung-G-BA_Carfilzomib.pdf. [Abfrage: 15.03.2016].
- [3] Amgen GmbH. Fachinformation Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2015.
- [4] Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Carfilzomib (Kyprolis). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/dossier>. Modul 4A. Abfrage: 15.03.2016].
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in Kraft getreten am 16. April 2015. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf. [Abfrage: 22.03.2016].
- [6] Félix J, Aragão F, Almeida J, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer 2013;13(1):122-133.
- [7] Dimopoulos MA, Palumbo A, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, Lewis P, et al. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged ≥65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. Leuk Lymphoma 2014;55(7):1489-1497.
- [8] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011 May 5;117(18):4691-4695.
- [9] Mühlbacher A, Nübling M. Analysis of physicians perspectives versus patients preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma. Eur J Health Econ 2011;12(3):193-203.
- [10] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006 Jul 20;20(9):1467-73.
- [11] Chanan-Khan AA, Giral S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. J Clin Oncol 2010;28(15):2612-2624.
- [12] Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. Blood 2011 Mar 17;117(11):3025-3031.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Decitabin. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. [Abfrage: 23.03.2016].
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. [Abfrage: 24.03.2016].

- [15] Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Carfilzomib (Kyprolis). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/dossier>. Modul 3A. Abfrage: 15.03.2016].
- [16] Robert Koch-Institut. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Ed). 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf. [Abfrage: 23.03.2016].
- [17] IQWiG-Berichte – Nr. 367 – Dossierbewertung Carfilzomib. Auftrag G15-16. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1249/2016-02-25_Bewertung-Therapiek-Patientenzahlen-IQWiG_Carfilzomib.pdf. [Abfrage: 23.03.2016].
- [18] Robert Koch-Institut. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Ed). 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile. [Abfrage: 23.03.2016].

5.6 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	04. April 2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib (Kyprolis®)
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME GMBH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
Nutzenbewertung S. 21, Zeile 13 - 17	<p>Anmerkung: „Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie“, definiert als die Dauer zwischen Randomisierung und Aufnahme einer Folgetherapie, kann nicht abschließend bewertet werden. Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da sowohl die Gründe für die Therapiebedürftigkeit als auch der Zeitpunkt für den Beginn einer neuen Therapie nicht definiert wurden.“</p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung: Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie“ ist zu berücksichtigen. Bei Krebs als verzehrender, in den allermeisten Fällen tödlich endender Erkrankung werden Arzt und Patient die Therapie nicht leichtfertig umstellen, zumal im fortgeschrittenen Stadium nach Therapieumstellung meist nur noch weniger wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die schnellstmöglich angewandt werden. Auch ist anzumerken, dass Patienten bei Fortschreiten der krebserkrankung eine Therapieumstellung einfordern bzw. dass Ärzte ihre Therapie danach ausrichten (Therapieumstellung bei Progression, auch radiologisch).</p>	<p>Die genannten Endpunkte sind Surrogatendpunkte, nicht per se patientenrelevant und fließen somit nicht in die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein.</p> <p>Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>
Bewertung der Therapiekos-	<p>Anmerkung: „Er prognostiziert 17 911 (17 650 bis 18 176) Patienten mit Plas-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Herleitung der Patientenpopulation ab Seite 78 ff.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
ten und Patientenzahlen IQWiG, S. 4, Zeile 18 - 19	mozytom / bösartigen Plasmazellen-Neubildungen für das Jahr 2016.“ Vorgeschlagene Ergänzung: Hier liegt möglicherweise ein Missverständnis vor, gemäß RKI werden 6.800 Neuerkrankungen für 2016 prognostiziert (1)	

Literaturverzeichnis

NN. Krebs in Deutschland: 3.27 Multiples Myelom. In: Robert Koch-Instituts und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2011 / 2012. 10. Ausgabe, 2015, S. 126 – 129. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c90_multiples_myelom.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff 01. April 2016]

5.7 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. April 2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die medikamentöse Therapie des Multiplen Myeloms erlebt zurzeit einen Innovationsschub mit Arzneimitteln aus unterschiedlichen Substanzgruppen. Die frühe Nutzenbewertung des Proteasom-Inhibitors Carfilzomib (Kyprolis®) bei Patienten mit rezidiviertem, progredientem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Dreifachkombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason versus der Zweifachkombination Lenalidomid/Dexamethason vor.• Die Hinzunahme von Carfilzomib führt bei Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vorbehandlung zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 8,7 Monaten und zur Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie um 13,1 Monate.• Carfilzomib führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren, allerdings ohne Überschreiten der präspezifizierten Signifikanzgrenze. Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie, insbesondere zur Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation.• Die Nebenwirkungsrate im Carfilzomib-Arm war nicht wesentlich höher als im Kontrol-	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>larm, häufigste zusätzliche Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 war eine Hypokaliämie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Daten zur Lebensqualität zeigen bessere Werte ab dem 3. Therapiezyklus für den Carfilzomib-Arm, sind allerdings nicht vollständig. <p>Die Hinzunahme von Carfilzomib zur Kombination Lenalidomid/Dexamethason ist eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption ab dem ersten Rezidiv eines Multiplen Myeloms. Der langfristige Stellenwert der Dreifachtherapie und die optimale Sequenz der verschiedenen neuen Arzneimittel im Rezidiv sind noch nicht etabliert.</p>	
<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>Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>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 Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine allogene Stammzelltransplantation erreicht.</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. Inzwischen hat die EMA 6, die FDA 9 zielgerichtete Substanzen zugelassen, siehe Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom</p> <table border="1" data-bbox="152 895 1377 1366"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="2">Zulassung</th> </tr> <tr> <th>EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Proteasom-Inhibitoren</td> <td>Bortezomib</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ixazomib</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Immunmodulatoren</td> <td>Lenalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Thalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>HDAC-Inhibitoren</td> <td>Panobinostat</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		EMA	FDA	Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	Carfilzomib	X	X	Ixazomib		X	Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	Carfilzomib	X	X	Thalidomid	X	X	HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X		
Substanzklasse			Arzneimittel	Zulassung																												
	EMA	FDA																														
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X																													
	Carfilzomib	X	X																													
	Ixazomib		X																													
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X																													
	Carfilzomib	X	X																													
	Thalidomid	X	X																													
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X																													

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
Monoklonale Antikörper	Daratumumab			X																																			
	Elotuzumab			X																																			
<p>Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <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>San Miguel, 2013 [3] Dossier</td> <td>MM-003</td> <td>Dexamethason hoch</td> <td>Pomalidomid + Dexamethason niedrig</td> <td>45 5</td> <td>10 vs 31 p < 0,001</td> <td>1,9 vs 4,0 0,50⁷ p < 0,001</td> <td>8,1 vs 13,1 0,72 p = 0,009</td> </tr> <tr> <td>Garderet, 2012 [4]</td> <td>MMVAR/ IFM2005-04</td> <td>Thalidomid + Dexamethason</td> <td>Thalidomid + Dexamethason + Bortezomib</td> <td>26 9</td> <td>21 vs 45 p = 0,001</td> <td>13,8 vs 19,5 0,59 p = 0,001</td> <td>65 vs 71⁸ n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>San Miguel, 2014 [5]</td> <td>PANORAMA</td> <td>Bortezomib + Dexamethason</td> <td>Bortezomib + Dexamethason</td> <td>76 8</td> <td>54,6 vs 60,7</td> <td>8,1 vs 12,0</td> <td>30,4 vs 33,6</td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	San Miguel, 2013 [3] Dossier	MM-003	Dexamethason hoch	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	45 5	10 vs 31 p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 ⁷ p < 0,001	8,1 vs 13,1 0,72 p = 0,009	Garderet, 2012 [4]	MMVAR/ IFM2005-04	Thalidomid + Dexamethason	Thalidomid + Dexamethason + Bortezomib	26 9	21 vs 45 p = 0,001	13,8 vs 19,5 0,59 p = 0,001	65 vs 71 ⁸ n. s. ⁹	San Miguel, 2014 [5]	PANORAMA	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason	76 8	54,6 vs 60,7	8,1 vs 12,0	30,4 vs 33,6
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)																																
San Miguel, 2013 [3] Dossier	MM-003	Dexamethason hoch	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	45 5	10 vs 31 p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 ⁷ p < 0,001	8,1 vs 13,1 0,72 p = 0,009																																
Garderet, 2012 [4]	MMVAR/ IFM2005-04	Thalidomid + Dexamethason	Thalidomid + Dexamethason + Bortezomib	26 9	21 vs 45 p = 0,001	13,8 vs 19,5 0,59 p = 0,001	65 vs 71 ⁸ n. s. ⁹																																
San Miguel, 2014 [5]	PANORAMA	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason	76 8	54,6 vs 60,7	8,1 vs 12,0	30,4 vs 33,6																																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
			+ Panobinostat		n. s.	0,63		n. s.	
						p < 0,0001			
Stewart, 2015 [6]	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	79 2	66,7 vs 87,1 p < 0,001	17,6 vs 26,3 0,69 p = 0,0001	65,0 vs 73,3 ⁸ 0,69 p = 0,04		

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 Überlebensrate nach 24 Monaten; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Carfilzomib ist ein neuer Proteasom-Inhibitor und gehört zur selben Substanzklasse wie Bortezomib. Aufgrund der Daten der ASPIRE-Studie wurde Carfilzomib im Juni 2015 von der FDA in der Kombinationstherapie und im Januar 2016 als Monotherapie zugelassen. Die Zulassung für die Kombinationstherapie durch die EMA erfolgte im November 2015.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomid + Dexamethason, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie - Pomalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason - Bendamustin + Prednison - Melphalan + Prednison (bei älteren Patienten). 	<p>Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p>
	<p>4.2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ASPIRE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 792 Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. 65,8% der Patienten hatten Bortezomib, 19,8% Lenalidomid als Vortherapie erhalten.</p>	<p>Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen und hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
	Die Zahl der Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation ist im Dossier nicht angegeben. Switching vom Kontroll- in den Carfilzomib-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag im Carfilzomib-Arm mit 73,3% höher als mit 65,0% im Kontrollarm. In der Publikation der Ergebnisse wurde der p-Wert mit 0,04 berechnet [6] und überschritt die präspezifizierte Grenze für die Interim-Analyse nicht. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird der p-Wert derselben Daten mit 0,0182 berechnet.</p> <p>Der Verlauf der Überlebenskurven lässt erkennen, dass die Gesamtüberlebenszeit der Patienten in beiden Studienarmen erfreu-</p>	<p>In der Studie ASPIRE wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Er war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen die Ergebnisse der zweiten, vorab geplanten Interimsanalyse nach Erreichen von insgesamt 305 Ereignissen (entspricht 60% der erwarteten Ereignisse) vor: es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,79 [95% 0,63;0,99]; p = 0,0182. Auch wenn man von einem Vorteil im Überleben ausgehen muss, ist eine Angabe des Unterschieds in Monaten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da in beiden Armen der präspezifizierte Median zur statistischen Auswertung diesbezüglich noch nicht erreicht ist. Die finalen Ergebnisse zur Mortalität stehen noch aus.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>lich lang ist. Angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten im nächsten Rezidiv oder bei Krankheitsprogress mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben []. Detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.</p>	<p>Daher lassen die Ergebnisse bisher keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit 26,3 Monaten im Carfilzomib-Arm versus 17,6 Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant (HR 0,69; p=0,0001) und klinisch relevant verlängert. Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde um 37,6 Monate im Carfilzomib-Arm versus 24,5 Monaten im Kontroll-Arm verlängert (HR 0,63; p<0,0001).</p> <p>Diese Analyse entspricht unseren bisherigen Stellungnahmen zu neuen Arzneimitteln beim Multiplen Myelom. Trigger für die Feststellung eines Progresses beim Multiplen Myelom ist vor allem ein</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Patientenrelevanz von PFS ab Seite 42 ff.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>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>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Carfilzomib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 20% erhöht. Eine Remissionsrate von 87% wurde bisher im Rezidiv des Multiplen Myeloms noch nicht erreicht. Die Rate der Patienten mit stringenter kompletter Remission (sCR) und kompletter Remission (CR) lag mit 31,8% im Carfilzomib-Arm versus 9,3% im Kontroll-Arm ebenfalls signifikant höher ($p < 0,0001$).</p>	
	<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 eingesetzt. Die Compliance der Patienten war hoch und lag zu den Kontrollzeitpunkten für den EORTC</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Lebensqualitätserhebung mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 ab Seite 48 ff.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>QLQ30-Fragebogen zwischen 79 und 95% in den beiden Studienarmen. Berechnet über die Dauer von 18 Behandlungszyklen hatten Patienten im Carfilzomib-Arm eine bessere Lebensqualität (p=0,0041).</p> <p>Kritisch ist anzumerken, dass die Auswertung der Lebensqualität erst nach 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.</p> <p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Carfilzomib-Arm auftraten, war 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.</p> <p>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>Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Numerisch wurden im Verumarm mehr UE beobachtet als im Kontrollarm; die längere Behandlungsdauer im Verumarm sollte dabei jedoch berücksichtigt werden. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für „SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3“ zuungunsten von Carfilzomib (RR 1,21 [1,05; 1,39]). In mehreren Kategorien innerhalb der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die sich in mind. 5 %-Punkten zwischen den beiden Studienarmen unterschieden (Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Husten, Diarrhö, Nausea, venöse thromboembolische Ereignisse), sind Patienten im Carfilzomibarm statistisch signifikant häufiger von Nebenwirkungen betroffen als im Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Hinzunahme von Carfilzomib zur Kombinationstherapie Lenalidomid+Dexamethason führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zu Einleitung der nächsten Therapie. Die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren war ebenfalls erhöht, erreichte aber nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau. 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 Dreifachtherapie mit Hinzunahme von Carfilzomb ist eine neue Behandlungsoption bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom. Für die Etablierung eines neuen Therapiestandards sind mehr vergleichende Studien erforderlich.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID unklar. Zudem liegen negative Effekte bei den Nebenwirkungen vor. Endgültige Studiendaten stehen jedoch noch aus.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nicht abschließend beurteilt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die endgültigen Studiendaten stehen noch aus.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 1467-1473, 2006. DOI: [10.1038/sj.leu.2404284](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284)
3. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
4. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al.: Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 30:2475-2482, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.4918](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918)
5. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
6. 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)

5.8 Stellungnahme Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Datum	05.04.2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib 2015-12-15-D-203
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: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

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	
1. Zusammenfassung <p>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 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Studiendaten von Carfilzomib den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dazu merke ich folgendes an:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Proteasomeninhibitor Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapiekombination für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit mindestens einer Vortherapie (So war die Rate an Nebenwirkungen nur geringfügig höher im experimentellen KRd vs dem Standardarm Rd)	

Stellungnehmer: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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. • Die zusätzliche Gabe von Carfilzomib zu Lenalidomid/Dexamethason führte nicht zu zusätzlichen Nebenwirkungen Die Lebensqualitätserhebung zeigte eine Verbesserung im Vergleich zum Kontrollarm. 	
<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 (bei etwa 75% der Patienten). Es stellt die zweithäufigste hämatologische Neoplasie dar mit etwa 6.500 Neuerkrankungen pro Jahr [Robert Koch-Institut 2015].</p>	
<p>3. Stand der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert [Durie et al. 2006]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit</p>	

Stellungnehmer: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [DGHO 2013].</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich durch die Einführung des Proteasomen-Inhibitors Bortezomib und der drei immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid 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 therapieresistenter 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>4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib</p> <p>Grundlage der Bewertung ist eine internationale, 1:1 randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie mit 792 Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom, in welcher die Kombination von Kyprolis mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein evaluiert wurde (Stewart et al. 2014).</p> <p>Meine Anmerkungen zu einigen spezifischen Aspekten der Bewertung von Carfilzomib finden sich im zweiten Teil dieser Stellungnahme (siehe unten).</p>	

Stellungnehmer: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Carfilzomib ist ein neuer, wirksamer Proteasomeninhibitor, der in Kombination mit Revlimid und Dexamethason zu einer bisher nicht beobachteten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil des Gesamtüberlebens führt. Diese Effekte werden unter verbesserter Lebensqualität und ohne zusätzliche relevante Nebenwirkungen erzielt.</p> <p>Carfilzomib stellt somit für unsere Patienten mit Multiplem Myelom eine echte Verbesserung der therapeutischen Optionen dar und wird in künftigen Studien der DSMM in ähnlichen, aber auch in früheren Krankheitsstadien weiter untersucht.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID unklar. Zudem liegen negative Effekte bei den Nebenwirkungen vor. Endgültige Studiendaten stehen jedoch noch aus.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nicht abschließend beurteilt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die endgültigen Studiendaten stehen noch aus.</p>
<p>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist international standardisiert definiert (IMWG Kriterien) und stellt beim Multiplen Myelom den anerkannten Endpunkt in der klinischen Forschung sowie Zulassung dar. Darüber hinaus und noch viel relevanter: PFS ist im klinischen Alltag ein relevantes Therapieziel. In fortgeschrittenen Stadien des Multiplen Myeloms folgt auf den laborchemischen Progress (Anstieg des Paraproteins) in der Regel rasch eine klinische Progression mit erheblichen Komplikationen und Verschlechterung der Lebensqualität. Diese sind gekennzeichnet durch das Auftreten von Anämie (mit Leistungsknick/Leistungseinschränkung/Müdigkeit), Nierenfunktionseinschrän-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Patientenrelevanz von PFS ab Seite 42 ff.</p>

Stellungnehmer: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kungen, Infektionen, Knochenschmerzen, Hypokalziämie und Blutungskomplikationen (durch Knochenmarkinsuffizienz plus Paraproteinämie ausgelöst). Auch bedeutet der Progress der Erkrankung für die Patienten häufig eine erhebliche psychische Belastung. Zudem erfordert er in den meisten Fällen eine Therapieumstellung bzw. Wiederaufnahme der Behandlung.</p> <p>Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der ASPIRE-Studie sind aus Sicht der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom 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> <p>Weiterhin sehe ich auch die lang anhaltende Normalisierung der M-Proteinkonzentration und das daraus abzuleitende tiefe und lange Ansprechen als einen klinisch sehr relevanten Parameter an. Ähnliche Ansprechraten, vor allem Raten an kompletter Remission wurden bisher bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom mit allen bisher verfügbaren Therapieoptionen nie erreicht. Dies ist insofern bedeutsam, da Patienten, bei denen die Krankheit deutlich zurückgedrängt wurde (\geq CR) sich insgesamt in einer besseren physischen und psychischen Verfassung, da das Wiederauftreten der Erkrankung bei fast allen Patienten mit den o.g. Krankheitssymptomen und einer psychischen Belastung durch einen erneuten Erkrankungsprogresses und Therapiebedarf einhergeht.</p> <p>In der ASPIRE-Studie erreichten 31,8% der Patienten unter KRd eine komplette oder sogar stringente komplette Remission, im Gegensatz zu nur 9,4% der Patienten unter Rd. Die klinische Relevanz einer tiefen Remission ist in der ASPIRE-Studie belegt: Patienten mit einer tieferen Remission wiesen ein längeres Gesamtüberleben auf.</p>	

Stellungnehmer: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 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>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Lebensqualitätserhebung mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 ab Seite 48 ff.</p>
<p>Sicherheit von Carfilzomib</p> <p>Beim Vergleich der Nebenwirkungen zeigt sich ein ausgeglichenes Profil zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Die wichtigsten Nebenwirkungen von Carfilzomib mit Grad 3/4 waren: Neutropenien (29,6%), Anämien (17,9%), Thrombozytopenien (16,6%) und Pneumonien (12,5%). Diese Nebenwirkungen sind im klinischen Alltag gut beherrschbar.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme der DGHO zu Nebenwirkungen auf Seite 154.</p>

Stellungnehmer: Professor Einsele, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Carfilzomib-Arm war mit 13,8% niedrig.</p> <p>Nebenwirkungsrate und Therapieabbrüche waren im Kontrollarm vergleichbar.</p>	
<p>Dosierung von Dexamethason</p> <p>Die Patienten erhielten in der ASPIRE-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>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zu Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm ab Seite 70.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI). 2015. "Krebs in Deutschland 2011/2012 [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c90_multiples_myelom.pdf? blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c90_multiples_myelom.pdf?blob=publicationFile)
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. Epub 2006 Jul 20. Erratum in: *Leukemia*. 2007 May;21(5):1134. *Leukemia*. 2006. 20(12):2220.
3. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
4. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015, 372(2):142-52.

5.9 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	05.04.2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib/Kyprolis®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene 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. 53, Zeile 34-37	<p><u>Anmerkung:</u> <u>Endpunkt Progressionsfreies Überleben:</u> <i>Zusammenfassend ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib für das progressionsfreie Überleben, was allerdings aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz und Validität nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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 zusammen-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Patientenrelevanz von PFS ab Seite 42 ff.</p>

Stellungnehmer: Celgene 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>fassen. 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 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 Patien-</p>	

Stellungnehmer: Celgene 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>ten 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 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>	

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. & JUNG CURT, 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*.

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

Datum	05.04.2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib (<i>Kyprolis</i> [®])
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2016 wurde für den Wirkstoff Carfilzomib die Dossierbewertung für Orphan Drugs des G-BA (Verfahrensnummer D-203) und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG (IQWiG-Bericht - Nr. 367, Auftrag: G15-16) veröffentlicht. Carfilzomib ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>BMS hat 2015 mit der Substanz Elotuzumab ebenfalls ein Produkt zur Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms zur Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) eingereicht. Die Positive Opinion wurde am 28.01.2016 ausgesprochen [1], mit der Zulassung wird im 2. Quartal 2016 gerechnet. Somit ist BMS als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Carfilzomib betroffen und möchte sich an dem Stellungnahmeverfahren beteiligen.</p>	
<p>Anmerkung zur Studienmedikation in der ASPIRE-Studie</p> <p>Ausgangssituation</p> <p>Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Carfilzomib basieren auf der Zulassungsstudie ASPIRE.</p> <p>Es handelt sich dabei um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen. Dabei wird Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (CRd) mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason allein (Rd) verglichen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Charakterisierung der Studienmedikation merkt der G-BA an, dass die Dosierung von Dexamethason nicht zulassungskonform für Multiples Myelom mit mindestens einer Vorbehandlung erfolgte. Die Dosierung entsprach der Behandlung eines neu diagnostizierten Multiples Myeloms. (S. 17, 51f)</p> <p>Diesem Kommentar liegt zu Grunde, dass für die Behandlung des vorbehandelten Myeloms in der Fachinformation von Lenalidomid [2] eine Induktions- und Erhaltungsphase vorgesehen ist. In der Induktionsphase (Zyklus 1-4) soll Dexamethason 40mg an 12 Tagen während des 28-tägigen Zyklus gegeben werden (hochdosiert; LD). In der Erhaltungsphase (ab dem 5. Zyklus) soll Dexamethason 40mg an 4 Tagen während des 28-tägigen Zyklus verabreicht werden (niedrigdosiert; Ld). Auf die beschriebene erhöhte Dexamethason-Dosierung in der Induktionsphase wird in der ASPIRE Studie in beiden Behandlungsgruppen verzichtet.</p> <p>Position von BMS</p> <p>Das in der ASPIRE Studie verwendete Dosierungsschema (niedrig dosiertes Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid über den gesamten Studienzeitraum) stellt inzwischen den „Standard of Care“ bei der Lenalidomid-basierten Behandlung im vorbehandelten Multiplen Myelom dar. Grundlage dieser Entwicklung sind zwei Studien, in denen Ld gegenüber LD sowohl bei neu diagnostizierten [3] als auch bei vorbehandelten [4] Myelom-Patienten eine geringere Toxizität und bessere Wirksamkeit aufweist.</p> <p>Bei der Beurteilung der Relevanz der Abweichung ist vor allem der Vergleich der Behandlungsarme wichtig; sowohl im Interventions- als auch</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zu Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm ab Seite 70.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Kontrollarm wird Dexamethason in niedriger Dosierung eingesetzt. Dies gewährleistet den unverzerrten Vergleich der beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>In Bezug auf die im medizinischen Versorgungsalltag üblichen Dosierungen kommt es häufig zu Abweichungen von der (ursprünglichen) Dosierungsempfehlung. Dieses Phänomen trifft man in unterschiedlichen Indikationen (z.B. Diabetes, Hepatitis C, Immunsuppressiva) und häufig gerade bei älteren (Vergleichs-) Produkten an. Weiterentwicklungen des medizinischen Standards sind für den Leistungsumfang der GKV auch dann relevant, wenn sie sich nicht in einer Anpassung der Fachinformation widerspiegeln (vgl. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Die Substanzen bleiben dann trotz regelhaft abweichender Dosierungen in der Indikation zugelassen und erstattungsfähig. In diesem Zusammenhang zeigt sich, dass insbesondere die Fachinformationen von Produkten ohne Patent- bzw. Unterlagenschutz nicht immer regelmäßig an eine sich ändernde medizinische Praxis angepasst werden.</p> <p>BMS hält die Gabe von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason für den „Standard of Care“ bei vorbehandelten Patienten mit Multiplen Myelom und somit auch für die richtige Dosierung, wenn Lenalidomid und Dexamethason als Kombinationspartner verwendet werden. Dies entspricht auch dem Vorgehen in den aktuellen Kombinationsstudien mit unterschiedlichen Interventionen im Anwendungsgebiet. Die identische Dosierung im Interventionsarm- und im Kontrollarm gewährleistet dabei einen unverzerrten Vergleich. Die Nutzenbewertung nach §35a SGB V der eigentlichen Intervention Carfilzomib ist unabhängig von der Dexamethason-Dosierung möglich.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkungen zur Bewertung der Lebensqualität</p> <p>Ausgangssituation</p> <p>Der G-BA bewertet die Lebensqualität anhand eines generischen (EORTC QLQ-C30) und eines krankheitsspezifischen (EORTC QLQ-MY20) Fragebogens.</p> <p>Bewertung von BMS</p> <p>BMS begrüßt die Anerkennung der beiden in der Studie ASPIRE eingesetzten Fragebögen und die Akzeptanz der Rücklaufquote auf Basis der unter Therapie stehenden Patienten. BMS stimmt mit dem G-BA überein, dass die Angabe der Baseline-Werte zur Interpretation der Ergebnisse hilfreich gewesen wäre.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Lebensqualitätserhebung mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 ab Seite 48 ff.</p>
<p>Anmerkungen zur Bewertung der Sicherheit</p> <p>Ausgangssituation</p> <p>Der G-BA bewertet die Sicherheit anhand der unerwünschten Ereignisse (jegliche sowie des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (jegliche sowie des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3), der unerwünschten Ereignisse, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte sowie der unerwünschten Ereignisse, welche zum Tod führten.</p> <p>Anmerkung von BMS</p> <p>BMS weist darauf hin, dass einige der in der Tabelle 19 aufgeführten unerwünschten Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 im Gegensatz zu Aussagen des G-BA im Text einen Unterschied zwischen den Studienarmen von mehr als 3% aufweisen (z.B. Neutropenie).</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme der DGHO zu Nebenwirkungen auf Seite 154.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zur Abgrenzung der Zielpopulation</p> <p>Ausgangssituation</p> <p>Das IQWiG hat die Ableitung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Hersteller bewertet. Dabei wird folgendes festgestellt (S. 8): „Die Bestimmung der Zielpopulation ist durch mangelnde Nachvollziehbarkeit nicht zu bewerten.“ Daraus resultierend können die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt nicht angegeben werden.</p> <p>Position von BMS</p> <p>Bis März 2016 befinden oder befanden sich drei Produkte, die für die Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms zugelassen sind, in der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Während Carfilzomib bereits nach einer Vorbehandlung indiziert ist, müssen bei Panobinostat und Pomalidomid zwei Vorbehandlungen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien durchgeführt worden sein. Gemäß der unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete weichen die Zielpopulationen voneinander ab. Trotzdem sollten die Grundgesamtheit der am Multiplen Myelom erkrankten Personen und die Anzahl von Patienten in den Behandlungslinien konsistent abgeleitet sein. Als pharmazeutisches Unternehmen, das ebenfalls in dem Indikationsgebiet tätig ist, möchten wir gerne anregen, dass das IQWiG die Ableitung der jeweiligen Zielpopulation ausführlicher kommentiert und darstellt. Beispielsweise wäre eine vergleichende Analyse der eingereichten Ableitungen wünschenswert. Die Benennung der herangezogenen Quellen und Kalkulationsschritte würde bei weiteren Nutzenbewertungen zur Vereinheitlichung der Patientenpopulationen im Multiplen Myelom beitragen.</p> <p>Darauf aufbauend fänden wir es hilfreich, wenn in den Beschlüssen des</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Amgen GmbH zur Herleitung der Patientenpopulation ab Seite 78 ff.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA eine Dokumentation veröffentlichen würde, welche Referenzen und Berechnungsschritte letztlich zu der publizierten Zielpopulation geführt haben, um so konsistente Ableitung von Patientenpopulationen für Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten. Dies würde es den Herstellern auch erlauben, Herleitungen von Zielpopulationen in zukünftige frühe Nutzenbewertungen zu übernehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicine Agency (2016): Summary of Opinion Empliciti (Elotuzumab) 28.01.2016. EMA/CHMP/15592/2016; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Zugriff: 04.04.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003967/WC500200340.pdf.
2. Celgene (2015): Lenalidomid (REVLIMID® Hartkapseln); Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. (2010): 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. *The Lancet Oncology*; 11(1):29-37.
4. San Miguel J, Dimopoulos M, Weber D, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis J, et al. (2007): Dexamethasone Dose Adjustments Seem To Result in Better Efficacy and Improved Tolerability in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Are Treated with Lenalidomide/Dexamethasone (MM009/010 Sub-Analysis). Session Type: Poster Session, Board #902-II. *Blood*; 110(11)

5.11 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05. April 2016
Stellungnahme zu	Carfilzomib / Kyprolis®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Präambel:

Am 15.03.2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss für den Wirkstoff Carfilzomib die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO sowie den IQWiG-Bericht – Nr. 367 zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer als Hersteller eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung des Multiplen Myeloms, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung Carfilzomib kommt zu dem Schluss, dass der Einschätzung des pU, die Endpunkte <i>Gesamtansprechrates, Tiefe der Remission, Dauer der Remission</i> und <i>Zeit bis Beginn der nachfolgenden Therapie</i> sind patientenrelevant, nicht gefolgt werden kann.</p> <p>Dem ist zu widersprechen. Die <i>Gesamtansprechrates, die Tiefe der Remission, die Dauer der Remission</i> und die <i>Zeit bis Beginn der nachfolgenden Therapie</i> sind generell relevante klinische Endpunktparameter zur Bewertung des Therapieerfolgs im vorliegenden Therapiegebiet des Multiplen Myeloms. Hierzu sind in der Literatur mittlerweile bereits Übersichtsarbeiten zur Assoziation der Qualität des Ansprechens und des Überlebens von Multiplen Myelom Patienten veröffentlicht (1).</p>	<p>Die genannten Endpunkte sind Surrogatendpunkte, nicht per se patientenrelevant und fließen somit nicht in die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein.</p> <p>Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>
<p>In der Nutzenbewertung Carfilzomib wird ausgeführt, dass anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der zugrunde gelegten Zulassungsstudie ersichtlich ist, dass therapierefraktäre Patienten, d. h. jene, die nicht auf vorangegangene Therapien ansprachen, nicht eingeschlossen wurden. Ebenso wurden Patienten, die einen Progress unter einer Bortezomib-Therapie zeigten oder progredient unter einer Lenalidomid-Therapie waren, wenn diese die letzte vorangegangene Therapie war, nicht berücksichtigt. Hierin unterscheidet sich die Studienpopulation von der Zulassungspopulation von Carfilzomib, die alle Personen mit mindestens einer Vortherapie, unabhängig von der Art des Wirkstoffs oder des Ansprechens in der Vortherapie, umfasst (2). Auch bezüglich der Anzahl der Vortherapien ist die Studienpopulation heterogen. Die Nutzenbewertung Carfilzomib gibt an,</p>	<p>Die Studienpopulation schloss Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom ein, die mindestens eine aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben und keinen Progress unter bestimmten Therapien zeigten. Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p> <p>Die Studie wurde insgesamt vom G-BA als adäquat eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass die Anzahl der Vortherapien der Studienpopulation zu Baseline im Median 2 betrug (vergleiche Tabelle 13 der Berichts).</p> <p>Entsprechend wäre das Vorliegen ergänzender explorativer Ergebnisse zu Subgruppen nach Anzahl der Vortherapielinien wünschenswert, analog zum Beispiel der bereits publizierten Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Art der Vorbehandlung mit z.B. Lenalidomid oder Bortezomib. (Vgl. 3).</p>	
<p>Die Nutzenbewertung Carfilzomib fasst in Tabelle 17 auf Seite 45f die Ergebnisse zu beobachteten Nebenwirkungen zusammen. Für einige der dort dargestellten Parameter lagen Angaben zum Risikoverhältnis und dessen Streuung vor, für andere fehlten derartige Angaben durch den pU. Hier wäre eine einheitliche und konsistentere Ergebnisdarstellung für die Nutzenbewertung hilfreich.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme der DGHO zu Nebenwirkungen auf Seite 154.</p>
<p>Im IQWiG Bericht auf Seite 6f wird ausgeführt, dass der pU verschiedene in der Fachinformation von Lenalidomid und Dexamethason beschriebene diagnostische Leistungen in der Kostenbetrachtung nicht mit berücksichtigt hat. Bei den meisten der im IQWiG Bericht angeführten Leistungen ist von einer regelmäßigen Erbringung bereits in der Routineversorgung von Patienten mit Multiplen Myelom auszugehen, wie z.B. der Bestimmung von Blutparametern. Entsprechend erscheint die geforderte, gesonderte Berücksichtigung als zusätzlich entstehende Kosten für GKV-Leistungen nicht gerechtfertigt.</p> <p>Der IQWiG Bericht merkt weiter an, dass der pU bei den Jahresthe-</p>	<p>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 An-</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapiekosten nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe (81 € pro Infusionslösung) berücksichtigt, mit der Begründung, da diese durch nicht-öffentliche Verträge individuell verhandelt seien. Die GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösung sind in der Hilfstaxe in Anlage 3 Teil 2 transparent beziffert (4) und können entsprechend als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden.</p>	<p>wendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Lonial S and Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:258-68
2. Amgen 2015. Fachinformation Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2015.
3. Stewart et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
4. GKV-Spitzenverband. *Hilfntaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01. September 2014.* 2014. Abrufbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfntaxe/Anlage_3_zur_Hilfntaxe_Stand_01092014.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Carfilzomib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2016
von 11.10 Uhr bis 12.13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Grajer
Herr Ikenberg
Herr Dr. Rieth
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Dr. Kaspar
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Dr. Eisenblätter
Frau Finkler

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Wilbertz

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Claus
Frau Dr. Reinhard

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & CO. KG**:

Frau Knierim
Frau Nicht

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Einsele (nicht anwesend)
Herr Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmer für die **German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Scheid
Herr Dr. Salwender

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für einige erneut, für andere erstmalig: Herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, mündliche Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu einem Orphan. Basis ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des G-BA vom 15. März 2016.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen AMGEN als pharmazeutischer Unternehmer, dann Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dome GmbH, Takeda GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Celgene GmbH, Novartis Pharma GmbH, dann Frau Professor Weisel, Herr Professor Goldschmidt, Herr Professor Scheid und Herr Dr. Salwender von der deutschsprachigen Studiengruppe Myelom, dann Herr Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und Herr Professor Einsele von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen – das dauert jetzt ein bisschen länger, weil wir ein relativ großes Aufgebot haben –: Ich begrüße Herrn Dr. Grajer, Herrn Ikenberg, Herrn Dr. Rieth und Frau Dr. Schöhl von AMGEN, Frau Dr. Kaspar und Frau Plesnila-Frank von Bristol, Frau Dr. Eisenblätter und Frau Finkler von Celgene, Herrn Professor Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Knop von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom – Herr Professor Einsele fehlt –, Herrn Professor Scheid und Herrn Dr. Salwender von der GMMG, Herrn Dr. Rasch vom vfa, Frau Wilbertz von Janssen, Herrn Dr. Kaskel von MSD, Herrn Dr. Claus und Frau Dr. Reinhard von Novartis sowie Frau Knierim und Frau Nicht von Takeda.

Wir sollten uns heute neben dem, was der pharmazeutische Unternehmer und andere vortragen wollen und vortragen werden, mit der Fragestellung beschäftigen, wie der Stellenwert der jetzt hier zu bewertenden Therapieoption im Vergleich zu den anderen verfügbaren Therapieoptionen ist. Wir schrappen bei diesen Daten ja relativ knapp an Signifikanzen vorbei. Bei mir ist der Eindruck entstanden, dass man in einer Reihe von Stellungnahmen sagt: Es ist gut, dass es eine weitere Therapieoption gibt, aber eine Überlegenheit dieser Therapieoption gegen andere, auch vom G-BA bewertete Therapieoptionen abzuleiten, ist ein bisschen problematisch.

Dann müssten wir uns über ein paar methodische Fragen unterhalten: Sind die Ergebnisse übertragbar? Inwieweit ist die Studienpopulation deckungsgleich mit den Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet?

Weiter geht es um das, was ich gerade schon angesprochen hab: Wie schätzen die klinischen Experten den rechnerisch signifikanten Vorteil beim Overall Survival ein? Hier sind wir ja, wie gesagt, im Grenzbereich, wo man sich fragt, ob das signifikant ist.

Außerdem sollten wir uns über die Bedeutung von PFS in der hier zu beurteilenden und zu besprechenden Indikation unterhalten und über die Bedeutung der Folgetherapie auf das Gesamtüberleben.

Das reicht, glaube ich, um die nächste Stunde zu füllen, zumal ich der sicheren Erwartung bin, dass Sie auch noch den einen oder anderen Punkt haben, auf den Sie unsere Aufmerksamkeit lenken wollen. Ich gehe davon aus, dass Sie beginnen? – Bitte schön, Herr Rieth, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte und Fragen. Nachdem es in der vorangegangenen Anhörung um akute lymphatische Leukämie ging, kommen wir jetzt zum multiplen Myelom.

Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen über den Zusatznutzen von Carfilzomib in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten G-BA Nutzenbewertung und der zugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Ich möchte zunächst gerne meine Kollegen bei AMGEN kurz vorstellen: Frau Dr. Schöhl zu meiner Rechten ist für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich, Herr Ikenberg, rechts daneben, hat die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert, und Herr Dr. Grajer leitet die Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Dr. Achim Rieth; ich bin ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung im Bereich Hämatologie/Onkologie.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom sind für uns folgende Aspekte unseres Arzneimittels besonders bedeutsam: erstens die bereits frühzeitig evidente, statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens, zweitens die bislang in diesem Ausmaß nicht dagewesene statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens über zwei Jahre und das Hinauszögern der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie auf über drei Jahre sowie drittens die signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei bemerkenswert guter Verträglichkeit der Dreifachkombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Lassen Sie mich nun zuerst kurz die Erkrankung rezidiertes/refraktäres multiples Myelom vorstellen, dann Behandlung/Behandlungsziele und abschließend Carfilzomib und die Studienergebnisse und damit den beträchtlichen Zusatznutzen dieses wegweisenden Medikamentes beschreiben.

Die Erkrankung multiples Myelom ist eine seltene, besonders schwere und in der Regel nicht heilbare Krebserkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark mit Bildung monoklonaler, meist funktionsloser Immunglobuline. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 6.000 Menschen neu daran, und ungefähr 4.000 Menschen versterben pro Jahr an den Folgen des multiplen Myeloms.

Insbesondere für Patienten in der Rezidivsituation, also solchen mit mindestens einer Vortherapie, ist die Prognose sehr schlecht. Nach einem ersten Rezidiv liegt die Lebenserwartung dieser Patienten bei nur noch etwa drei Jahren, und die krankheitsfreie Zeit verkürzt sich mit jedem weiteren Rückfall. In immer kürzeren Abständen wiederkehrende Rückfälle und eine zunehmende Refraktärität, das heißt Resistenz gegenüber den aktuell verfügbaren Therapien, führen zu einer zunehmenden Verschlechterung, psychischen Belastung und letztlich auch zum Tod.

Primäres Ziel der Rezidivbehandlung ist gemäß den Leitlinien daher eine Verzögerung der Krankheitsprogression, die mit erneutem Therapiebedarf einhergeht, und damit verbunden eine Verlängerung des Überlebens. Zudem wird das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle, Rückbildung, aber vor allem Vermeidung myelombedingter Komplikationen wie zum Beispiel Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochen- oder Weichteilläsionen angestrebt. Dies ist essenziell, um eine Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen.

In der Rezidivtherapie gelten Bortezomib und Lenalidomid jeweils in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason als Therapiestandard. Rezidierte Patienten weisen unter diesen Therapien bisher ein medianes progressionsfreies Überleben von nur etwa 6 bis 18 Monaten auf. Zu-

dem erreicht lediglich ein geringer Anteil von circa 10 bis 15 Prozent dieser Patienten im Rezidiv ein komplettes Ansprechen. Es besteht daher ein großer Bedarf für effektivere Therapieoptionen wie Carfilzomib, die sich durch sehr hohe Ansprechraten, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber auch des Gesamtüberlebens auszeichnen.

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation und zeigt eine direkte antitumorale Wirkung auf Myelomzellen. Carfilzomib unterscheidet sich maßgeblich von Bortezomib, dem bisher einzigen zugelassenen Proteasom-Inhibitor, durch seine hochselektive und irreversible Hemmung der Proteasomen und dadurch verbesserter antitumoraler Aktivität. Die spezifische Hemmung des Proteasoms blockiert wichtige Funktionen der Myelomzellen und induziert dadurch ihren Zelltod. Andere Enzyme werden von Carfilzomib nicht bzw. nur minimal gehemmt, was auch als Erklärung für die in Studien beobachtete deutlich geringere Inzidenz von peripheren Neuropathien im Vergleich zu Bortezomib gilt.

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib bei vorbehandelten Myelompatienten erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studie ASPIRE. Hierbei handelt es sich um eine sehr große randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason bei 792 Patienten prüfte. Die Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason gilt als hochwirksamer Therapiestandard in Deutschland. Somit erlaubt die ASPIRE-Studie eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag.

Ich möchte im Folgenden kurz auf die überzeugenden klinischen Ergebnisse dieser schon im Januar 2015 im *New England Journal of Medicine* publizierten Studie eingehen:

Bereits zum Datenschnitt der zweiten Analyse zeigte sich in dieser Studie, dass Patienten, die zusätzlich mit Carfilzomib behandelt wurden, ein um 21 Prozent geringeres Risiko hatten, zu versterben. Eine solche richtungsweisende Verbesserung des Gesamtüberlebens bei rezidivierten Patienten im Vergleich zu einer bis dato als Standard betrachteten Kombinationstherapie zu diesem frühen Zeitpunkt ist bemerkenswert.

Die zusätzliche Therapie mit Carfilzomib ermöglicht es zudem, das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum Therapiestandard um 8,7 Monate auf 26,3 Monate zu verlängern. Diese bislang nur in Primärtherapien, aber nicht durch andere Rezidivtherapien erreichte progressionsfreie Überlebensdauer von mehr als zwei Jahren ist außergewöhnlich. Sie wurde dadurch möglich, dass bei 9 von 10 Patienten ein Ansprechen erfolgte und bei dreimal mehr Patienten unter Carfilzomib die Erkrankung selbst im Knochenmark nicht mehr nachweisbar war, das heißt, 31,8 Prozent der Patienten sprachen auf die Therapie komplett an. Eine solche Remissionsqualität konnte bislang in dieser Indikation bei keinem Medikament beobachtet werden. Die Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere auch deshalb relevant, da ein tieferes Ansprechen mit einem längeren Gesamtüberleben einherging.

Des Weiteren konnte die mediane Zeit bis zur Einleitung der nächsten Myelom-Therapie auf 37,6 Monate erhöht werden, was gegenüber dem Therapiestandard einer Verlängerung um mehr als 13 Monate entspricht und einen nachhaltigen Therapieeffekt bedeutet.

Während der G-BA die Verlängerung des Überlebens in seiner frühen Nutzenbewertung als relevanten Effekt bewertet hat, erkennt er weitere außergewöhnliche Ergebnisse dieser für das rezidivierte multiple Myelom essenziellen und für die Patienten äußerst relevanten Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Ansprechen“ und „Zeit bis zur Einleitung der nächsten Myelom-

Therapie“ bedauerlicherweise nicht gänzlich an. Wir sind jedoch der festen Überzeugung, dass auch diese Ergebnisse den von uns dargestellten beträchtlichen Zusatznutzen untermauern.

Neben den beeindruckenden Ergebnissen zur Mortalität und Morbidität weisen die zusätzlich mit Carfilzomib behandelten Patienten eine nicht nur erhaltene, sondern sogar deutlich verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Die Validität des verwendeten Messinstruments, die hohe Rücklaufquote von über 80 Prozent sowie die Überlegenheit von Carfilzomib wurden in der G-BA-Nutzenbewertung anerkannt. Weitere Antworten bezüglich der Methodik und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse finden sich in den in der Stellungnahme präsentierten Analysen.

Die Gruppenunterschiede der EORTC QLQ-C30-Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zeigten über 18 Monate hinweg eine signifikant bessere Lebensqualität unter Carfilzomib. Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte war Carfilzomib überlegen. Der Vorteil nahm im Behandlungsverlauf zu, und nach 18 Monaten erreichten 17,7 Prozent der Patienten im Vergleich zu 10,6 Prozent im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusammenfassend zeigen diese Analysen eine signifikant bessere Lebensqualität unter Carfilzomib mit hoher klinischer Relevanz.

Die zusätzliche Verabreichung von Carfilzomib führte zu keiner nennenswerten Erhöhung von Nebenwirkungen. Das Sicherheitsprofil war zwischen beiden Behandlungsarmen trotz einer um 31 Wochen längeren Behandlungsdauer im Arm mit Carfilzomib insgesamt ausgeglichen, was in Anbetracht einer Dreifachkombination besonders bemerkenswert ist.

Lassen Sie mich nochmals kurz den Mehrwert von Carfilzomib gegenüber der Standardtherapie aus Lenalidomid und Dexamethason zusammenfassen: Carfilzomib eröffnet Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens, tiefe und dauerhafte Remissionen, über zwei Jahre anhaltende Progressionsfreiheit mit Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie auf über drei Jahre und eine klare Verbesserung der Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Aus unserer Sicht stellt Carfilzomib einen bedeutenden Fortschritt für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom dar. Von daher ist sein Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Sie haben jetzt sehr ausführlich zum Gesamtüberleben vorgetragen. Wir haben es hier mit den Ergebnissen der Interimsanalyse zu tun, finale Ergebnisse haben wir wahrscheinlich erst in anderthalb bis zwei Jahren vorliegen. Deshalb vielleicht zum Einstieg die erste Frage an die Praktiker: Wie schätzen Sie die Ergebnisse dieser Interimsanalyse ein?

Dann zum PFS – darüber ist hier ja auch sehr lange gesprochen worden –: Gibt es hier einen Effekt? Dabei interessiert mich die Patientenrelevanz – darüber diskutieren wir immer wieder –, weil dieser Wert hier über Laborparameter operationalisiert worden ist.

Dann haben Sie auf die Lebensqualität rekurriert. Beim Krankheitsspezifischen sehen wir ja – so sage ich einmal – keine relevanten Effekte, bei den generischen Erfassungsinstrumenten haben wir Effekte. Hier ist die Frage: Wie ist das am Ende zu bewerten? Bei Sicherheit und unerwünschten Ereignissen sehen wir ja keine so signifikanten Unterschiede, und da würde mich

interessieren, weil auch von den Fachgesellschaften vorgetragen worden ist, dass es sich um eine wichtige, wirksame, gut verträgliche Therapieoption handelt – es wird ja teilweise gesagt: effektivste Behandlungsoption, die im Augenblick zur Verfügung steht –, wie von Ihnen die Interimsanalyse zum Überleben angesehen wird, wie Sie die PFS-Endpunkte bewerten und wie Sie die Bedeutung der über generische Erfassung nachgewiesenen Verbesserung der Lebensqualität sehen, damit wir uns hier noch einmal ein etwas klareres Bild zu den anderen Therapieoptionen machen können.

Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht mache ich den Aufschlag, fange mit den ersten Daten an, und dann können Sie, Herr Scheid, Herr Knop, Herr Salwender, vielleicht noch etwas zu Lebensqualität, Toxizität sagen. Ich glaube, das ist ein kritischer Punkt.

Die Daten zur Überlebenszeit sind ziemlich bemerkenswert und für mich eigentlich unerwartet. Wir haben ja vor gut zehn Jahren schon drei neue Arzneimittel bekommen, und von den sechs neuen Arzneimitteln bei multiplen Myelom haben Sie inzwischen ja auch schon drei beraten. Dass bei diesem Präparat überhaupt noch ein Überlebensvorteil herauskommt, bedeutet wahrscheinlich, dass es zum einen eine sehr wirksame Substanz ist, bei der es aber wohl auch wichtig ist, dass sie recht frühzeitig eingesetzt wird, obwohl die Patienten noch relativ lange gelebt haben. Wir hatten uns ja ein bisschen zurückhaltend ausgedrückt, weil wir natürlich schon sehen, dass es ein signifikantes Ergebnis ist; der p-Wert ist eindeutig; das ist so. Dass trotzdem das präspezifizierte Ziel nicht erreicht worden ist, ist eine Methodenfrage. Wir sehen also mit erstaunten Augen, natürlich auch erfreuten Augen, dass da jetzt solch eine Wirksamkeit herauskommt, und halten das für einen hochrelevanten Parameter. Wenn sich das bestätigt, dass dieses Präparat so frühzeitig einen Überlebensvorteil zeigt, dann wird das eine Standardtherapie werden.

Beim PFS wiederhole ich, was wir gesagt haben. PFS ist für Studien wichtig, um Wirksamkeit zu messen, und auch, um das zu objektivieren. Es geht um Laborparameter, darum, was am besten zu messen ist. Wir hatten schon vor ein paar Jahren gesagt, wir hätten gerne „PFS plus“, also PFS plus irgendetwas klinisch Relevantes. Wir hatten schon mehrfach verlangt: Schön wäre, wenn man obendrauf hätte „Zeit bis zur nächsten Therapie“. Wir sind jetzt dankbar, dass jemand auf uns hört und eine Studie macht, wo genau das getestet wurde. Bei der Zeit bis zur nächsten Therapie kommt ein Unterschied von einem Jahr heraus. Diese Verlängerung ist ziemlich bemerkenswert. Hier wurde nicht nur einfach ein Parameter gemessen, sondern wir sehen, dass es auch einen Einfluss auf die Therapie hat. Es bestätigt aber auch, dass PFS alleine nicht reicht. Man sieht, dass eine ganze Reihe von Patienten Progress hatte und trotzdem noch keinen Switch der Therapie, was genau die Realität abbildet: Der Patient ist immer noch besser drauf als vor der Behandlung, hat keine kritischen Nebenwirkungen, also behandeln wir ihn erst einmal weiter, bis er wirklich so progredient ist und Symptome hat, dass man wechseln muss. Insofern ist für uns „Zeit bis zur nächsten Therapie“ ein sehr patientenrelevanter Endpunkt, und der ist mit über einem Jahr Verlängerung ziemlich dramatisch.

Das sind die beiden Anmerkungen von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sie müssen mir irgendwann einmal erklären, ob Augen erfreut sein können, oder ob Augen etwas wahrnehmen, was dann zur Erfreuung anderer Hirnregionen führt. Aber das diskutieren wir außerhalb dieser Anhörung, damit füllen wir das Protokoll nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich freue mich jedenfalls über die exakte juristische Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte Ihnen dokumentieren, dass ich genau zuhöre. – Jetzt sollte noch ergänzt werden. Wer macht das? – Herr Salwender, bitte schön, und dann hat Frau Müller eine Frage.

Herr Dr. Salwender (GMMG): Ich möchte vor allem etwas ergänzen. Es haben sich viele Parameter verändert. Vor circa 25 Jahren, Anfang der 90er-Jahre, hat die Hälfte der Patienten mit dieser Erkrankung, die ich behandelt habe, etwa 3 Jahre überlebt. Diese 3 Jahre, diese Zeit, wo wir die Erkrankung bremsen konnten, waren geprägt von bestimmten Knochenveränderungen – die Knochen brachen, große Schmerzen –, Nierenfunktionseinschränkungen, und die Therapie war hochgradig toxisch. Patienten wurden damals noch mit Ganzkörperbestrahlungen behandelt. Sie waren teilweise monatelang im Krankenhaus mit größtem Leiden. Mittlerweile ist es so, dass eine ganze Reihe meiner Patienten 10, 15 und mehr Jahre mit dieser Erkrankung nach Beginn der Behandlungsbedürftigkeit leben kann und vor allem ohne das große Leiden durch fortschreitende Erkrankung. Deshalb ist für mich auch das progressionsfreie Überleben oder von mir aus auch die Zeit bis zur nächsten Therapie so wichtig, weil es nicht einfach nur um das Gesamtüberleben geht, was, wie gesagt, heutzutage schon gegenüber der Vorzeit deutlich verlängert ist, sondern auch um die Beschwerden der Patienten, die Knochenbrüche, die Frakturen, die Schmerzen, die man teilweise nur noch mit hochdosierten Opiaten behandeln kann. Hierfür ist Ausdruck das progressionsfreie Überleben und die Rate an kompletter Remission. Wenn ich erst einmal die Erkrankung komplett zum Stillstand gebracht habe, dann schreiten auch die Knochendefekte nicht weiter voran. Die Dauer, wo ich dieses Voranschreiten aufhalten kann – das wird am besten oder am präzisesten durch das progressionsfreie Überleben widergespiegelt –, ist für mich deswegen so wichtig. Wenn das Gesamtüberleben damit vergesellschaftet wäre, dass die Patienten elend leiden, wäre das meines Erachtens keine Möglichkeit. – Das ist das eine.

Der zweite Punkt betrifft die Giftigkeit, die Toxizität der Therapie; ich hatte vorhin die Situation Anfang der 90er-Jahre erwähnt. Wir haben im Verlauf der Jahre, der Jahrzehnte viel an Toxizität verloren und befinden uns mittlerweile in einem Bereich, wo viele Patienten arbeitsfähig bleiben. Wir haben ja auch jüngere Patienten und eine große Zahl von Patienten, die ganz normal im Berufsleben stehen. Die können das aufgrund der guten Verträglichkeit der Therapie. Wir haben zum Beispiel viele Patienten auf der Kombination Revlimid® und Dexamethason. Das ist nur eine Tablette, die sie schlucken müssen, aber die Dauer der Wirksamkeit dieser Therapie liegt in der Größenordnung von 1 Jahr bis 1,5 Jahren. Durch die Hinzunahme von Carfilzomib, das in der Toxizität minimale bzw. überhaupt gar keine messbaren Unterschiede erbracht hat, können wir die Notwendigkeit der Gabe einer anderen, möglicherweise toxischeren Therapie auf über 3 Jahre hinausschieben. Das ist, finde ich, das Entscheidende. Wenn es keine zusätzliche Toxizität gibt, aber die Freiheit von Problemen durch die Erkrankung effektiv so weit verlängert werden kann, ist das für mich eigentlich schon ein Beleg für den Parameter Lebensqualität. Die Messmethoden der Lebensqualitätserhebung finde ich immer sehr schwierig, insbesondere wenn eine Therapie länger dauert, die Erfassung der Daten nach Ende der Progression stattfindet oder der Patient zum Beispiel in einem Arm gestoppt wird.

Das Entscheidende ist jedoch für mich: Die Erkrankung ist im Griff, die Therapie macht keine Nebenwirkungen. Und da sehe ich einen gewaltigen Zusatznutzen. – Danke.

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

Herr Müller: Eine Rückfrage dazu. Wir bewerten hier nicht den Therapiefortschritt seit den 90er-Jahren, sondern wir bewerten ihn zu den verfügbaren Alternativen, die wir jetzt in der Versorgung haben. Können Sie noch ein bisschen konkretisieren, wie Sie da den Stellenwert einschätzen?

Vielleicht noch eine Frage an Herrn Wörmann. Wir haben ja zurzeit Therapiealternativen – Sie haben es angesprochen; wir haben sechs bis neun zugelassene Substanzen in der Versorgung –: Wie schätzen Sie denn da die Datenlage im Vergleich ein? Wir haben Panobinostat, wir haben Pomalidomid und andere Alternativen. Ist das sozusagen immer noch so? Wie würden Sie das einschätzen? Gerade im Hinblick auf Progressionsfolgetherapien, also wenn ich einen Progress habe, habe ich ja eine Reihe von Therapiealternativen, die ich noch einsetzen kann.

Herr Dr. Salwender (GMMG): Vielen Dank für die Rückfrage. – Ich hatte das, was Herr Wörmann gesagt hat, aufgreifen wollen, nämlich dass es wirklich überraschend ist, zu dem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zu erkennen, gerade weil wir, wie Sie sagen, eine Reihe von Therapiemöglichkeiten haben. Aber diese werden auch alle verwandt; sie werden in der Reife verwandt. Wir haben im Rezidiv bei einer Therapiesequenz einen Nutzen von, wie gesagt, 1 Jahr, 1,5, vielleicht 2 Jahren, aber wir haben eine Reihe von Patienten mit einem Überleben von 10 bis 15 Jahren. Sie müssen also die einzelnen Bausteine sinnvoll untereinander ergänzen. Das ist der Punkt. Sie können jetzt nicht auf eines verzichten. Genauso unsinnig wäre es, zum Beispiel auf die Hochdosis-Chemotherapie oder die Transplantation eigener Stammzellen zu verzichten. Auch das sind Bausteine, die in der Summe zum Gesamtüberleben führen. Die Summe der progressionsfreien Zeiten bzw. Zeiten bis zur nächsten Therapie ergeben das Gesamtüberleben. Und, wie gesagt, dass angesichts der Vielzahl der Möglichkeiten trotzdem jetzt schon ein Effekt auf das Gesamtüberleben messbar war, hat auch mich hochgradig überrascht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Knop, dann Herr Professor Wörmann, Frau Wenzel-Seifert – ich hatte eben falsch aufs Blatt geguckt – und Frau Teupen.

Herr Dr. Knop (DSMM): Vielen Dank. – Ich arbeite an der Medizinischen Klinik II in Würzburg. Mir scheinen – ganz präzise – zwei Punkte aus der Studie wichtig zu sein.

Das eine ist die Geschwindigkeit des Ansprechens. Wir sehen im experimentellen Arm 1,6 Zyklen bis zur Erreichung einer objektiven Remission – vier Wochen dauert ein Zyklus, das heißt, die Patienten können wirklich sehr rasch aus einer kritischen Situation, wenn sich etwa die Nierenfunktion verschlechtert, Knochenläsionen zunehmen, herausgebracht werden; wir brauchen aber auch einen zweiten bestätigenden Messpunkt – vs. 2,3 Zyklen im Standardarm mit Lenalidomid/Dexamethason.

Der zweite Punkt: Wir haben eine Dreifachkombination. Klassischerweise wird damit immer assoziiert, um es einfach noch einmal klarzumachen – denken wir an die Daten Bortezomib/Thalidomid –, dass wir erheblich an Toxizität gewinnen, was das Ganze dann nivelliert. Aber obwohl die Patienten in der ASPIRE-Studie eine Dreifachkombination bekommen, halten sie länger durch, das heißt, sie bleiben länger auf der Therapie und haben weniger toxizitätsassoziierte Abbrüche. Ich glaube, das ist etwas, das irgendwie den Beginn einer neuen Ära markiert.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Müller, mit einer Antwort auf Ihre Frage überfordern Sie uns. Wir können noch nicht einordnen, wo welche Substanz steht. Wir haben zu Dexa mit Ab-

sicht in unserer Stellungnahme vier Studien zum refraktären multiplen Myelom aufgeführt. Wenn Sie die Daten und die Remissionsraten vergleichen, stellen Sie fest, dass sie in den Kontrollgruppen dramatisch auseinander liegen, auch die Remissionsraten. Hier sind nicht immer dieselben Kollektive miteinander verglichen worden. Da gibt es Remissionsraten zwischen 10 und 50 Prozent in den Kontrollarmen, und auch die progressionsfreie Überlebenszeit variiert entsprechend. Die Kollektive waren nicht alle identisch, es ist nicht gegeneinander verglichen worden. Wir können, glaube ich, im Moment immer nur gucken, den bestmöglichen Vergleich zu haben. Wir können die Daten nicht mit Pomalidomid vergleichen, auch der indirekte Vergleich wird nicht funktionieren, weil die Daten so ungleich sind, und wir können sie auch nicht mit Panobinostat vergleichen, weil auch da die Daten in den Vergleichskollektiven völlig unterschiedlich sind. Im Moment lassen wir das nebeneinander laufen, werden Erfahrungen sammeln. Aber indirekt zu sagen, wir tun da so, als ob man eine Kohortenstudie machen könnte, ist, glaube ich, zu diesem Zeitpunkt nicht machbar.

Ich muss noch einmal zurückgehen. Ich glaube in der Tat, dass in diesem Falle die von Ihnen gewählte Vergleichstherapie – da gab es ja viele Möglichkeiten – die richtige war. Herr Salwender hat es gesagt: Lenalidomid und das niedrig dosierte Dexamethason sind korrekte Vergleichstherapie. Die anderen sind noch nicht etabliert genug. Wir hatten ja noch andere aufgeführt, Chemotherapie als Beispiel. Wir können zum Beispiel auch Bendamustin als Vergleich nehmen. Sie dürfen das nicht, weil es in dieser Indikation nicht vollständig zugelassen ist. Ich glaube also, Lenalidomid mit Dexamethason ist der korrekte Vergleich, weil auch praktisch der richtige Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Scheid (GMMG): Ich möchte einen Punkt grundsätzlich ergänzen. Sie hatten angesprochen, was dieser Überlebensvorteil bedeutet. Dass Patienten mit Myelom bis in die 80er-Jahre im Mittel noch 2 Jahre lebten und wir ihnen heute vielleicht im Mittel 10 Jahre an Überlebenszeit anbieten können, liegt daran, dass wir in der Ersttherapie sehr tiefe Remissionen erreichen und viele Patienten einfach über das längere Überleben in den Genuss von Rezidivtherapien kommen können. Etwas Ähnliches sehen wir jetzt in der Rezidivsituation, dass nämlich Patienten in den ersten beiden Jahren vor dem Tod durch das Myelom geschützt werden und deswegen länger therapiert werden können. Deswegen, glaube ich, wiederholen wir jetzt in der Rezidivsituation mit solchen aktiven Substanzen, die 30 Prozent komplettes Ansprechen erreichen lassen, den gleichen Vorteil, den wir in der Primärtherapie erreicht haben.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine ganze Reihe an Fragen. Ich möchte aber erst einmal auf eine Bemerkung von Herrn Professor Wörmann eingehen. Sie hatten angeführt, dass Sie die Zeit bis zur nächsten Therapie als einen sehr patientenrelevanten Endpunkt betrachten. Würden Sie das vielleicht noch einmal genauer erläutern? Es geht ja hier vor allen Dingen darum: Was wäre im Verhältnis zur Nachfolgetherapie die Alternative, also was ist das Relevante, welche Nebenwirkungen, welche potenziellen Therapien, die infrage kämen, würden dadurch eingespart?

Dann eine Frage zur zVT – auch darauf sind Sie eingegangen –: Es gibt ja in der Stellungnahme der Fachberatung Medizin die Kritik, dass hier eine zu niedrige Dexamethason-Dosis im Sinne der Zulassung gewählt worden sei. Da stellt sich dann die Frage: Wirkt sich das niedriger dosierte Dexamethason – also nicht dieselbe Dosis, wie sie in der Zulassung in Kombination mit Lenalidomid in der Kontrollgruppe eigentlich vorgesehen wäre – nachteilig oder vorteilhaft aus?

Wie sieht die Studienlage beim Vergleich Lenalidomid mit High-dose- und Low-dose-Dexamethason aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich Herrn Wörmann das Wort gebe, bitte ich um Präzision in dem Punkt. Ich hatte den Vorteil der Zeit bis zur nächsten Therapie nicht darin gesehen, dass da irgendwelche Nebenwirkungen oder Gott weiß was vermieden worden wären, sondern dass man einen Zeitraum der Stabilisierung des Patienten hat, der sich verlängert, der im Prinzip damit das Einsetzen der nächsten Therapiekaskade oder der nächsten Stufe in dieser Therapiekaskade hinausschiebt und Ausdruck ist, dass der Patient in bestimmten Befindlichkeiten, in bestimmten Lebensmomenten für einen längeren Zeitraum auf dieser Dreierkombination stabilisiert ist, und damit zum Ausdruck gebracht wird, dass es hier jedenfalls für ihn vernehmlich oder merkbar keinen Progress gibt. Das war für mich der Vorteil, der hier herausgearbeitet worden ist, und nicht die Frage: Welche Nebenwirkungen kommen danach in der nächsten Therapiekaskade auf ihn zu? Ich wäre dankbar, Herr Wörmann, wenn man das noch einmal ein bisschen herausarbeiten könnte. Das war ja der erste Teil der Frage von Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte das auch so dargestellt, wie Sie es jetzt gerade zusammengefasst haben. Die nachfolgende Therapie ist bisher nicht komplett standardisiert, aber in der Regel wird dann zum Beispiel auch in die Chemotherapiegruppe hineingegriffen – eine Chemotherapie, die bisher nicht eingesetzt wurde – und zu Präparaten mit Panobinostat gegriffen; das hatten wir auch schon diskutiert, dass es nicht nebenwirkungsfrei ist. Wir haben aber keine Studie, wo die Postprogressionstherapie mit Parametern der Lebensqualität verglichen worden ist. Insofern fehlt uns dieser Parameter; aber das ist ja in den meisten Studien leider so.

Die zweite Frage war zu dem niedrig dosierten Dexamethason. Hoch bzw. niedrig dosiertes Dexamethason haben wir auch hier bei einer Anhörung schon einmal intensiv diskutiert. Niedrig dosiertes Dexamethason führt zu einer Verbesserung der Überlebenszeit – eine von Rajkumar publizierte Studie –, und die Zulassung ist da nicht auf dem neuesten Stand – kurz zusammengefasst.

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

Frau Teupen: Ich habe noch einmal die Frage – Herr Hecken hatte sie auch schon gestellt – nach den beiden Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität. Wir haben ja den QLQ-C30 und den QLQ-MY20. Sie haben noch einmal Daten nachgereicht. Wenn ich es richtig verstehe, sind die Daten des QLQ-MY nicht unterschiedlich, also keine signifikanten Verbesserungen, und in dem QLQ-C30 ist es in dieser einen Skala. Jetzt ist meine Frage: Sie haben quasi einen generischen und einen für diese Patientengruppe validierten Fragebogen, der ja sehr wichtig ist und das abbildet. Haben Sie jetzt auch Daten zur Baseline nachgeliefert? Das konnte ich auf die Schnelle nicht sehen.

Herr Ikenberg (AMGEN): Ich möchte mit den Daten zur Baseline beginnen. Es ist so: Wir haben die Daten zum Studienbeginn im Rahmen unserer Stellungnahme für beide Erhebungsfragebögen, für den MY20 und den C30, dargelegt. Die Ergebnisse zeigen ganz eindeutig, dass hier kein Unterschied in der Lebensqualität zur Baseline vorliegt; und das ist ja das, was wir sehen wollen. Zu Studienbeginn haben die Patienten also eine ausgeglichene Lebensqualität, unabhängig davon, in welchem Arm sie sind, obwohl hier keine Verblindung stattfand.

Die zweite Frage zielte darauf ab: Wie sind der MY20 und der C30 gegenüberzustellen? Der Fragebogen QLQ-C30 hat eine Gesamtskala, die die Gesamtlebensqualität abbildet. Diese Skala

ist die am besten geeignetste, um den Gesamtzustand des Patienten abzubilden. Daher wurde diese Skala auch als sekundärer Endpunkt in der Studie definiert und entsprechend detailliert ausgewertet, und daher haben wir diese auch im Detail im Dossier dargestellt. Darüber hinaus wurde auch noch einmal der krankheitsspezifische Fragebogen, der MY20 erhoben, der verschiedene Skalen hat, keine Gesamtskala, sondern verschiedene Subskalen. Und in diesen Skalen zeigt sich neben den weiteren Skalen des C30 durchweg ein positiver Effekt zugunsten von Carfilzomib, der nicht signifikant ist, wie Sie richtig angesprochen haben. Aber diese Subskalen, diese weiteren Ergebnisse, unterstreichen noch einmal das Ergebnis in der Gesamtskala und damit die überlegene gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe eine Frage zum Gesamtüberleben. Es wird immer so dargestellt, als wenn der Wert signifikant ist. Das sind Daten aus einer Interimsanalyse mit einem angepassten p-Wert, und dieser p-Wert wurde nicht unterschritten. Nach meiner Kenntnis ist das damit nicht signifikant. Ist das korrekt?

Herr Ikenberg (AMGEN): Wie in der G-BA-Nutzenbewertung dargestellt, ist dieser p-Wert zum Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zu einem Signifikanzniveau von 5 Prozent. Die durchgeführte Stopp-Regel, die Sie hier ansprechen, und die Adjustierung des Signifikanzniveaus sind für die Nutzenbewertung deshalb nicht heranzuziehen, da sie je nach Verfahren, das verwendet wird, völlig unterschiedlich sein kann. Die normierte und für die Nutzenbewertung relevante Signifikanzschwelle sind die 5 Prozent für zweiseitiges Testen.

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

Frau Dr. Müller: Das war auch meine Frage zu dem Punkt. Sie haben ja bei Blincyto[®], dem Produkt, über das wir in der vorherigen Anhörung gesprochen haben, auch die α -Adjustierung für Multiples Testen gemacht. Also Ihre Begründung ist jetzt, dass die sozusagen für die frühe Nutzenbewertung nicht heranzuziehen wäre, weil sie auf etwas anderes abhebt. Das ist ja eigentlich das, was man sich für einen primären Endpunkt vornimmt, wenn man unsicher ist, wie viele Ereignisse man hat, und sozusagen flexibel bleiben will. Ihre Begründung ist jetzt, dass es hier nicht relevant ist, multiples Testen zu berücksichtigen. Könnten Sie das noch ein bisschen ausführen?

Herr Ikenberg (AMGEN): Wie Sie richtig beschrieben haben, dient diese Adjustierung des α -Levels dazu, die sogenannte Stopp-Regel zu definieren. Bei Unterschreitung hätte es keine weitere Analyse zum Gesamtüberleben gegeben – Unterschreitung hat nicht stattgefunden. Jedoch, wie eingangs bzw. zuvor erwähnt, ist es so: Es gibt diverse Möglichkeiten zur α -Adjustierung, und diese kann von Studie zu Studie unterschiedlich sein. Daher ist es nicht zielführend, jetzt mit der α -Adjustierung zu beginnen und statt der gemeinhin gültigen 5 Prozent, die in der Nutzenbewertung heranzuziehen sind, diese als Referenz zu nehmen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Wenzel, oder anderer Punkt?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Aber die anderen Daten, die Sie jetzt heranziehen wollen – p-Wert unter 0,05 –, diese Berechnung ist in Ihrem Dossier jetzt auch zu finden? Mir liegt eigentlich jetzt nur Ihre Berechnung zur α -Adjustierung vor.

Herr Ikenberg (AMGEN): Der dargestellte relevante p-Wert aus der Studie liegt bei 0,0182. Das ist der relevante p-Wert. Der liegt für einseitiges Testen klar unter 0,025 und zeigt eine Signifikanz.

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

Frau Groß: Herr Professor Hecken hat es ja schon bei seinen Eingangsfragen erwähnt, dass es eine gewisse Diskrepanz zwischen dem Anwendungsgebiet und den Einschlusskriterien der Studie gibt. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen und auch auf die Übertragbarkeit und auch auf die Relevanz in der Praxis eingehen?

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): In ASPIRE sind Patienten eingeschlossen worden, die für den Einsatz der Substanz, wie er in Deutschland wahrscheinlich sein wird, in der Patientenpopulation repräsentativ sind. Es wurden alle relevanten Vortherapien berücksichtigt; das heißt, in Deutschland ist es so, dass als Vortherapie hauptsächlich Bortezomib in verschiedenen Kombinationen gegeben wird. So ist es auch im Patientenkollektiv in ASPIRE abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, nicht ganz befriedigend?

Frau Groß: Die Frage war auch, inwieweit eben eine Krankheitsprogression unter Bortezomib innerhalb der ersten drei Monate zu einer Einschränkung der Patientenpopulation führt.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Danke für die Klärung. – Sie haben refraktäre Patienten angesprochen. Es ist richtig, dass primär refraktäre Patienten nicht in ASPIRE eingeschlossen waren. Sie haben eben zum Beispiel Bortezomib-refraktäre Patienten angesprochen. Es ist aber auch so, dass grundsätzlich refraktäre Patienten – sprich Patienten, die zum Beispiel kein Ansprechen auf Bortezomib zeigten oder die im späteren Verlauf, das heißt zum Beispiel später als 60 Tage nach Abschluss der Therapie, refraktär wurden – durchaus eingeschlossen wurden. Die erste Population, die primär refraktären Patienten, stellen die absolute Minderheit dar, wenn man die Gesamtpopulation der refraktären Patienten betrachtet, und die refraktären Patienten, wie sie in ASPIRE eingeschlossen wurden, wurden bezüglich der Wirksamkeit untersucht. Und auch hier zeigt sich stets in allen Wirksamkeitsparametern ein Vorteil zugunsten der Carfilzomib-Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Scheid (GMMG): Vielleicht als Ergänzung. Wir haben ja in der GMMG-Studiengruppe sehr klare Daten, wie viele Patienten einer Velcade®-basierten Primärtherapie progredient sind. Das sind unter 5 Prozent der Patienten. Die allermeisten Patienten sind mit Bortezomib vorbehandelt, aber nicht progredient unter Bortezomib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe es statistisch immer noch nicht ganz verstanden, wie das jetzt mit diesem präspezifizierten p-Wert war, bzw. ich konnte nachlesen, dass auch die EMA letztendlich von einem Fehlen der Signifikanz bei positivem Trend – wie sie es auch formuliert hat – ausgeht, weil diese Interimsanalyse eben bei 60 Prozent stattfand. Gibt es jetzt noch eine spätere Analyse oder eine andere präspezifizierte Überlebensanalyse, die sozusagen diese nicht von Ihnen eigentlich festgelegte Adjustierung auf dieses strenge Signifikanzniveau notwendig machte? Ich verstehe es leider immer noch nicht so ganz, warum der eine von Nichtsignifikanz und der andere von Signifikanz spricht. Ich verstehe es nicht.

Herr Ikenberg (AMGEN): Es sind zwei Punkte, die ich jetzt verstehe. Zum einen geht es darum, ob es noch eine spätere Analyse gibt, und zum Zweiten darum, wie sich jetzt diese Aussage zur Signifikanz einordnen lässt.

Bezüglich der Signifikanz ist es so: Der gezeigte p-Wert, der bei 0,0182 für einseitiges Testen liegt, unterschreitet die 0,025, die relevant sind, deutlich. Was für diese sogenannte Stopp-Regel und die α -Adjustierung vorgenommen wurde, war lediglich, dass man sich die Frage gestellt hat: Beendet man die Auswertung nach dieser Interims-OS-Analyse, also der Analyse zum Gesamtüberleben, oder macht man eine weitere? Und das führt uns zu der zweiten Frage: Ja, es gibt eine weitere, im Protokoll ganz klar präspezifizierte OS-Analyse nach 510 Ereignissen. Die kommt.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Direkt dazu der Hinweis, dass der etablierte p-Wert in allen Nutzenbewertungsverfahren, ob das jetzt eine IQWiG-Bewertung oder eine der Fachberatung Medizin ist, bei einem Fehlerniveau bei 0,05 liegt. Das liegt auch daran, dass man multiple Endpunkte untersucht. Auch dort müsste man theoretisch adjustieren. Es ist keine konfirmatorische Analyse, deswegen hat sich das so etabliert. Wenn man sich auch die vorliegende Nutzenbewertung, beispielsweise die gesamten Subgruppenanalysen, die hier von der Fachberatung Medizin untersucht wurden, anschaut, stellt man fest: Auch dort wurde nicht adjustiert, sondern dort wurde zum Standard-p-Wert-Niveau untersucht. Insofern sollten wir da, glaube ich, nicht mitten im Verfahren die Methodik wechseln. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Ich habe eine kurze methodische Frage. Was ist denn Ihre Rationale, jetzt nur einseitig zu testen und das p-Niveau dann auf 2,5 anzupassen?

Herr Ikenberg (AMGEN): Es ist letztlich so, dass die Studie per Studienprotokoll und Studienplan auf Überlegenheitstesten und damit einseitiges Testen ausgelegt war.

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

Frau Teupen: Ich habe noch einmal eine kurze Nachfrage zum QLQ-C30. Sie hatten gerade gesagt, dass es einen Gesamtscore gibt, den man auswerten kann, aber Sie beziehen sich ja nur auf eine Skala in dem Fragebogen, also nicht die Zusammenfassung, sondern nur die eine Frage: Sind sie mit Ihrem Gesundheitszustand ...? Ich habe Sie nämlich gerade falsch verstanden. Ich wollte das nur klarstellen: Nur die eine Skala?

Herr Ikenberg (AMGEN): Ich stelle das gerne klar. Es ist eine Skala, die zwei Fragen umfasst. In dem Zusammenhang ist ein Hinweis wichtig, der sich auch in dem Manual der EORTC zu diesem Fragebogen findet. Den Gesamtgesundheitszustand legt diese Skala dar. Eine Saldierung über die Einzelskalen hinweg wird nicht angeraten, sondern es soll diese Gesamtskala herangezogen werden, wie wir das getan haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und Frau Wenzel-Seifert, ich nehme an, zu der von Herr Kulig angesprochenen Frage nach der Rationale? – Nein, nicht? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte das nur mal kurz zusammenfassen und jetzt nicht darauf eingehen, ob man regelmäßig, wenn man eine Überlegenheit nachweisen will, einseitig testet. Das ist mir jetzt so erst einmal nicht bekannt. Ich möchte nur, dass Sie mir zusammenfassen, was wir hier haben, weil, glaube ich, immer noch etwas hier im Auditorium durcheinandergeht, und Sie korrigieren. Wir haben hier bezüglich des Overall Survival einmal eine Auswertung, wo es um die Frage geht, wann der Überlebensvorteil so groß war, dass die Studie abgebrochen wird? Da haben Sie diese α -Spending-Function verwendet. Die ziehen Sie hier nicht heran und wollen Sie nicht berücksichtigt sehen, weil das nicht üblich sei. Das stimmt auch in gewissem Maße für unser Vorgehen. Dann haben wir hier für das Overall Survival praktisch ein einseitiges Testen, und das ist die Signifikanzgrenze, die Sie für Ihre Bewertung heranziehen. Ist das für das Overall Survival richtig?

Herr Ikenberg (AMGEN): Wenn ich kurz auf die beiden Punkte – es waren ja zwei Punkte – eingehen darf.

Frau Dr. Müller: Ich mache noch weiter. – Und dann gibt es eben das Übliche für zweiseitiges Testen. Das aber haben Sie hier jetzt nicht herangezogen, weil Sie das nicht gemacht haben. Das wurde ja von Ihnen auch noch einmal kurz genannt. Ist das für das Overall Survival richtig, oder habe ich das jetzt nicht verstanden? Ich sehe rundum noch immer ratlose Gesichter.

Herr Ikenberg (AMGEN): Ich versuche es noch einmal mit meinen Worten zusammenzufassen.

Die erstgenannte Zwischenanalyse ist eine aussagekräftige und valide und präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Sie wäre die einzige gewesen, wäre dieser Schwellenwert unterschritten worden.

Zum Zweiten bezüglich der Frage, welcher p-Wert relevant ist. Es ist der einseitige p-Wert, der bei 0,025 liegt – Herr Rasch hat es vorhin angesprochen –, für das Verfahren heranzuziehen. Unser p-Wert – und an dem haben wir nichts gemacht, nicht im Nachhinein, nicht von vornherein – ist 0,0182 und liegt damit unter dieser Schwelle.

Und das dritte – zweiseitig oder einseitig –: Wir haben die einseitige Testung herangezogen. Damit halbiert sich der p-Wert von 0,05 auf 0,025.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vom Fachbereich Medizin wurde ja auch erwähnt, dass es in der Begleitmedikation Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen gab, dass also in der Interventionsgruppe mit Carfilzomib zu 100 Prozent quasi Virustatika eingesetzt wurden und zu einem geringeren Prozentsatz im Kontrollarm. Sie haben ja dann an Nebenwirkungen durchaus auch Infekte, Pneumonien, Fieber, Infektionen der Atemwege. Inwieweit könnte das Einfluss auf die Ergebnisse haben?

Die zweite Frage ist: Ich vermisse zu den UE nach CTCAE-Grad 3 bis 4 eine statistische Berechnung. Warum ist diese denn nicht erfolgt?

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Ich möchte gerne auf Ihre drei Punkte eingehen. Ich starte mit der Begleitmedikation. Sie haben richtig angesprochen: Es gibt, wenn man sich die Begleitmedikationen ansieht, eigentlich nur einen wesentlichen Unterschied bezüglich der virustatischen Prophylaxe. Das ist nicht weiter verwunderlich, weil die virustatische Prophylaxe obligat im Verum-Arm war. Hintergrund ist der bei Proteasom-Inhibitoren ja bekannte substanzklassenspezifische Ef-

fekt, dass es zu einer Herpes-Zoster-Reaktivierung kommen kann. Im Kontrollarm war diese Gabe lediglich fakultativ vorgesehen. Das erklärt die Unterschiede.

Als zweiten Punkt haben Sie die Rate der Infektionen angesprochen. Wenn man die klinisch relevanten Raten an unerwünschten Ereignissen betrachtet, also unerwünschte Ereignisse mindestens Grad 3 nach CTCAE oder auch alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, sieht man keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Infektionsraten, die Sie angesprochen haben. Grundsätzlich ist es so – da haben Sie Recht –, dass man, wenn man alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, einen leichten numerischen Unterschied sieht. Das ist eine mögliche Erklärung dafür.

Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war die Frage, ob es einen Zusammenhang bezüglich der virustatischen Prophylaxe gibt. Also das hat eigentlich keinen Zusammenhang, weil die Fälle, die aufgetreten sind, im Wesentlichen Erkältungseffekte waren, also unerwünschte Ereignisse, die höchstwahrscheinlich auch bakteriell aufgetreten wären. Eine mögliche Erklärung kann sein, dass, wie Sie wissen, im Verum-Arm Dexamethason deutlich länger gegeben worden ist, insgesamt 31 Wochen länger, weil natürlich die Therapiedauer insgesamt im Verum-Arm entsprechend länger war. Das ist höchstwahrscheinlich die Erklärung, warum es zu diesen häufigeren Infektionsraten kommt, nämlich einfach aufgrund der immunsuppressiven Wirkung, die Dexamethason ja bekannterweise hat. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass diese Infektionsraten tendenziell über den Verlauf der Therapie zunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Knop.

Herr Dr. Knop (DSMM): Ich möchte noch zwei Punkte anfügen. Die von mir schon kurz zitierte, chronologisch früher gelaufene Studie Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason zeigt im Triple-Arm 28 Prozent toxizitätsassoziierte Abbrüche, die aktuell diskutierte ASPIRE knapp 16 Prozent. Da scheint also schon etwas zu passieren. Wir haben wesentlich mehr Effektivität, aber weniger Toxizität, die dann zum Therapieabbruch führt.

Wenn man von virustatischer Behandlung spricht, dann kommt das daher, dass das Präparate sind, die tatsächlich das Risiko von Herpes-Virus-Infektionen bzw. -Reaktivierungen reduzieren. Das hat keinen Einfluss auf anders geartete Infektionen, bakterielle oder durch andere Viren. Dort hat man einen sehr spezifischen Effekt, das heißt, wenn man es präzise machen möchte, kann man auch nur Herpes-Virus-Infektionen in beiden Armen heranziehen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Damit ist die erste Frage beantwortet. Bei der zweiten Frage ging es um die Signifikanz von den UEs nach CTCAE, die nicht berechnet worden ist.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Wir haben im Nachgang die Signifikanz aller unerwünschten Ereignisse mindestens eines Grades 3 nach CTCAE nachberechnet, und zwar bezüglich aller unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 1 Prozent der Patienten in einem Arm aufgetreten sind. Da zeigt sich bei allen klinisch relevanten unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen Sie so zur Kenntnis, Frau Wenzel?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe die Werte, die Sie hier vorgelegt haben, selber einmal ausgerechnet, und dabei kommt bei mir eine Signifikanz heraus. Also, wenn Sie jetzt andere Werte zugrunde liegen haben – –

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Darf ich nachfragen, bei welchem Wert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zahlen austauschen!

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe mir die Werte angeguckt, die berichtet worden sind und die ich auch in der Bewertung der Fachberatung Medizin zu den UEs nach CTCAE 3 bis 4 gefunden habe.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Ich möchte wiederholen, dass alle unerwünschten Ereignisse größer Grad 3 in ihrer Gesamtheit keine statistische Signifikanz gezeigt haben. Betrachtet man die Subklassen, dann ist es ebenfalls so, dass bei allen, die klinisch relevant sind, keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt wurden. Es gibt lediglich einen Fall, der einen statistisch signifikanten Unterschied gezeigt hatte. Das ist die Hypokaliämie. Die war in der Studie gut beherrschbar durch eine entsprechende Substitution und kann daher als nicht klinisch relevant eingestuft werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke schön. – Ja, bitte schön, Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Ich darf dazu kurz etwas sagen, und zwar: Frau Wenzel-Seifert sprach von allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, gruppiert nach Grad 3 und höher. Wenn man da alle Einzelentitäten aufsummiert, ergibt sich ein statistisch signifikanter Rate-Ratio-Unterschied. Sie sprachen von den Einzelentitäten. Es ist klar – das haben Sie auch dargestellt – , dass man da, wenn man in die einzelnen unerwünschten Ereignisse geht, keinen Unterschied sieht, dennoch ist dieser auf Gruppenebene zu finden.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Danke für die Klärung. Es ist so, dass wir umfangreich, wie eben gerade ausgeführt, alle klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse ausführlich im Dossier der Nutzenbewertung aufgeführt haben, ebenso alle für die Nutzenbewertung selbst relevanten unerwünschten Ereignisse, wie grundsätzlich gefordert. Aus unserer Sicht ist per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses jedes dieser Ereignisse höchst relevant für den Patienten. Daher war es unser Anliegen, alle darzustellen, auch bezüglich der einzelnen Subgruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur kurz, damit kein falscher Eindruck entsteht. Wir finden das Präparat wirklich sehr gut verträglich. Wir sind viel Schlimmeres gewohnt; das hat Herr Scheid eben betont. Trotzdem, eine Hypokaliämie Grad 3 ist patientenrelevant, weil sie mindestens kontrolliert werden muss. Also das ist schon eine relevante Nebenwirkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Patientenzahlen sind auch noch kritisiert worden, müssen wir uns angucken. Ansonsten ist auch das angesprochen worden, was in den Stellungnahmen der anderen pUs dargestellt worden ist. Ich frage aber trotzdem: Möchte noch jemand von seinem Recht Gebrauch machen, das, was er in seiner Stellungnahme geschrieben hat, hier dem geeigneten Publikum auch mündlich zum Vortrag zu bringen? – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Professor Scheid. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Scheid (GMMG): Ich möchte zu den Nebenwirkungen kurz ergänzen. Neben aller Statistik muss man sich ja fragen, ob diese Dreierkombination so toxisch ist, dass man sie dem Patienten nicht zumuten kann, er sie nicht toleriert oder es zu gefährlich wäre, sie in Anbetracht der deutlich besseren Wirksamkeit zu geben. Ich glaube, da kann man ganz klar sagen – auch mit aller Statistik –: Es ist keinesfalls zu toxisch, zu belastend für den Patienten, um diese insgesamt von den Prozentzahlen her geringgradigen Nebenwirkungen für den deutlichen Therapiefortschritt in Kauf zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, noch einmal Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Ich habe noch eine Frage zum Patientenfluss, den Sie im Flussdiagramm dargestellt haben, und den Ereignissen, die beim primären Endpunkt aufgetreten sind. Es wurde in der Nutzenbewertung angesprochen, dass es da Diskrepanzen bezüglich der Fallzahlen in Bezug auf die Ereignisse gibt, nämlich PFS und Mortalität zusammengefasst. Da unterscheidet sich die Anzahl der Ereignisse deutlich zwischen diesen beiden Darstellungen. Ich möchte jetzt gerne noch einmal nachfragen, woher dieser Unterschied in den Ereigniszahlen rührt. In der schriftlichen Stellungnahme sagten Sie dazu, dass das aufgrund der Gruppierung untersucherbasierter Ereignisse und IRC-klassifizierter Ereignisse rühren würde. Dem können wir nicht ganz folgen. Könnten Sie dazu bitte noch einmal Stellung nehmen?

Herr Ikenberg (AMGEN): Sie haben angesprochen, was wir in der Stellungnahme bereits dargelegt haben, dass sich diese Diskrepanzen im Patientenfluss und der Darstellung zum primären Endpunkt durch diese verschiedenen Perspektiven der Zeit und des Beurteilers erklären lassen. Daher sehen wir die in der Stellungnahme dargelegten Erläuterungen als die relevanten an, die diesen Unterschied erklären können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir einfach so zur Kenntnis nehmen, ist halt manchmal so im Leben.

Okay, weitere Fragen, Ergänzungen? – Keine. Herr Rieth, Sie haben das zusammenfassende letzte Wort, bitte schön.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Herzlichen Dank. – Vielen Dank für die wichtigen zusätzlichen Fragen und auch die gute Diskussion und Ergänzung. Wir freuen uns, dass wir mit Carfilzomib ein bedeutsames Medikament für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom anbieten können. Es bietet in dieser prognostisch ungünstigen Situation eine neue Chance für Patienten, und die Effekte, die wir beschreiben, sind, wie Sie ja gesehen haben, alle gleichgerichtet, also eine tiefe und dauerhafte Remission, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens über zwei Jahre, Hinauszögern der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie über drei Jahre, die bereits frühzeitig evidente statistisch signifikante Überlebensverlängerung und Reduktion der Sterblichkeit um 21 Prozent und eben – auch intensiv besprochen – die signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei doch bemerkenswert guter Verträglichkeit dieser Dreifachkombination.

Wir sind daher überzeugt, dass die vorgelegten Daten und Informationen und auch die Argumente vonseiten der Fachgesellschaften, der Experten, aber auch von AMGEN einen großen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, die klinische Relevanz von Carfilzomib, den damit verbundenen Fortschritt und somit auch den beträchtlichen Zusatznutzen dieses Medikamentes unterstrichen haben. – Vielen Dank für Ihre Zeit und für die gute Diskussion. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie auch hier noch einmal Rede und Antwort gestanden haben und Fragen beantworten konnten. Wir werden das jetzt zu werten haben und in unseren Entscheidungsprozess selbstverständlich auch einbeziehen.

Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.13 Uhr