

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)

Vom 15. Februar 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Carfilzomib (Kyprolis ®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten	15
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische

Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Carfilzomib (Kyprolis®) gemäß Fachinformation

Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bortezomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Vincristin und Interferon alfa-2b (als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten).

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt für die vorliegenden Anwendungsgebiete als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Bei bereits

vorbehandelten Patienten kann eine erstmalige oder erneute autologe Stammzelltransplantation oder auch eine allogene Stammzelltransplantation zwar im individuellen Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen, kommt jedoch nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

Carfilzomib: Beschluss vom 19. Januar 2017

Carfilzomib: Beschluss vom 2. Juni 2016

Ixazomib: Beschluss vom 6. Juli 2017

Daratumumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Elotuzumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Panobinostat: Beschluss vom 17. März 2016

Pomalidomid: Beschluss vom 17. März 2016

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

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

Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie Daratumumab als Monotherapie ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation zum vorliegenden Anwendungsgebiet besteht.

Mit Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) sowie mit Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) stehen weitere zugelassene

Behandlungsoptionen zur Verfügung, die jedoch recht neu sind und deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Carfilzomib wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

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

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

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

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

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

Für die Studie ASPIRE liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor: Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse bei Erreichen von ca. 80 % (431) der geplanten 526 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (1. Datenschnitt vom 16. Juni 2014). Die finale Analyse war nach Vorliegen von 510 Ereignissen des Endpunktes Gesamtüberleben geplant (2. Datenschnitt vom 28. April 2017).

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

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

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Überlebenszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid

und Dexamethason und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,690 [0,570; 0,834]; $p < 0,0001$).

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

Symptomatik

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische UE

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

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

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

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

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

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

Begründung:

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

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

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

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

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

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

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

Für die Studie ENDEAVOR liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor: Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Analyse bei Vorliegen von 414 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (1. Datenschnitt 10. November 2014).

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

Die zweite präspezifizierte Analyse wurde bei Vorliegen von 80 % der geplanten 496 Ereignisse des Endpunkts Gesamtüberleben durchgeführt (3. Januar 2017).

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

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

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

Symptomatik

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

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

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

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

Neurotoxizität

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

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

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

Spezifische UE

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

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

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

und

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyprolis® (Wirkstoff: Carfilzomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2018)

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

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

2.4 Therapiekosten

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

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

Behandlungsdauer:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76
	<u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus		<u>ab 13. Zyklus</u> 4	<u>Folgejahr</u> 52
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12	<u>1. Jahr</u> 84
	<u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus		<u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>Folgejahr</u> 52
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 30
	<u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus		<u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 37,8 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 DFL, 10 mg 2 DFL, 30 mg 74 DFL, 60 mg
	<u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>danach</u> 51 mg	<u>danach</u> 1 x 60 mg		<u>Folgejahr</u> 52
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 TAB 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 TAB 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 37,8 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg +	78	<u>1. Jahr</u> 154 DFL, 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>danach</u> 105,8 mg	1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg		78 DFL, 30 mg 76 DFL, 60 mg <u>Folgejahr</u> 156 DFL, 10 mg 78 DFL, 30 mg 78 DFL, 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 TAB 20mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	32	32 DFL, 3,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	56,7 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 DFL, 50 mg 8 DFL, 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 52 TAB, 40 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 TAB, 20 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	763 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 DFL, 400 mg <u>Folgejahr</u> 52 DFL, 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2.</u>	<u>1.-2. Zyklus</u>	1 x 8 mg +	52	<u>1. Jahr</u>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8,22</u> 40 mg	1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg		30 TAB, 8 mg 30 TAB, 20 mg 22 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 26 TAB, 8 mg 26 TAB, 20 mg 26 TAB, 40 mg
HKP: Hartkapsel, TAB: Tablette, DFL: Durchstechflasche, FTA: Filmtablette					

Kosten:

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

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Carfilzomib	210,06 € 10 mg, 1 DFL	197,27 € [1,77 €; 11,02 €]
	608,23 € 30 mg, 1 DFL	573,39 € [1,77 €; 33,07 €]
	1.205,48 €	1.137,58 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	60 mg, 1 DFL	[1,77 €; 66,13 €]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 €; 451,29 €]
Dexamethason	187,70 € ³ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 €; 13,98 €]
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Carfilzomib	210,06 € 10 mg, 1 DFL	197,27 € [1,77 €; 11,02 €]
	608,23 € 30 mg, 1 DFL	573,39 € [1,77 €; 33,07 €]
	1.205,48 € 60 mg, 1 DFL	1.137,58 € [1,77 €; 66,13 €]
Dexamethason	118,55 € ³ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 €; 8,51 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)		
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 €; 125,14 €]
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	1.865,75 € 50 mg, 1 DFL	1.725,21 € [1,77 €; 138,77 €]
	752,38 € 20 mg, 1 DFL	698,87 € [1,77 €; 51,74 €]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>		
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ⁴ ; 451,29 €]
Dexamethason	187,70 € 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 €; 13,98 €]
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 €; 125,14 €]
Dexamethason	118,55 € 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 €; 8,51 €]
	53,75 € 20 mg, 20 TAB	48,60 € [1,77 €; 3,38 €]
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Elotuzumab	1.557,58 € 400 mg, 1 DFL	1.470,13 € [1,77 €; 85,68 €]

³ Festbetrag (Stufe I)

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 [1,77 € 451,29 € ⁵]
Dexamethason	123,07 € 8 mg, 100 TAB	112,43 € [1,77 € 8,87 €]
	118,55 € ³ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € 8,51 €]
	187,70 € 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € 13,98 €]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{4, 5}	Kosten pro Leistung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prämedikation⁷					
<i>Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,05 € ³ 10 x 8 mg	17,56 € (1,77 €; 0,72 €)	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,68 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 45,66 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 173,52 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 150,38 €

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

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

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{4, 5}	Kosten pro Leistung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Ranitidin 150 mg, oral	19,85 € ⁸ 100 x 150 mg	17,38 € (1,77 €; 0,70 €)	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,21 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 4,52 €
Paracetamol ⁹ 500 - 1000 mg, oral	12,55 € ³ 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 €; 0,12 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 6,40 € - 7,89 €
	13,82 € ³ 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 €; 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 5,54 € - 6,84 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁸ Festbetrag (Stufe II)

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

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

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

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

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



Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken