

Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason)

Beschluss vom: 15. Juli 2021
In Kraft getreten am: 15. Juli 2021
BAnz AT 03.09.2021 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

Carfilzomib ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, im Detail bei den spezifischen UE ein Vorteil bei dem UE Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Nachteile bei den UE Diarrhö sowie Thrombozytopenie
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CANDOR: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason ^{1,2}

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	312	n. e. 89 (28,5)	154	33,2 [33,2; n. b.] 51 (33,1)	0,76 [0,54; 1,07] 0,118

Morbidität

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	312	n. b. [n. b.; n. b.] 111 (35,6)	154	15,8 [12,1; 33,2] 69 (44,8)	0,629 [0,465; 0,852] 0,0025
Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung^c					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	281	2,8 [1,9; 2,9] 213 (75,8)	128	2,8 [1,9; 2,9] 91 (71,1)	0,98 [0,77; 1,25] 0,861
Übelkeit und Erbrechen	281	12,9 [8,4; 16,1]	128	18,2 [14,0; n. b.]	1,31 [0,95; 1,80]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-08) und dem Addendum (A21-70) sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 15. Juni 2020

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		148 (52,7)		51 (39,8)	0,095
Schmerz	281	8,4 [5,6; 12,4] 167 (59,4)	128	4,9 [3,8; 8,4] 79 (61,7)	0,77 [0,59; 1,01] 0,050
Dyspnoe	281	3,8 [2,8; 5,6] 185 (65,8)	128	3,7 [2,1; 5,0] 86 (67,2)	0,83 [0,64; 1,07] 0,143
Schlaflosigkeit	281	4,8 [3,7; 7,5] 172 (61,2)	128	3,8 [2,8; 6,6] 79 (61,7)	0,84 [0,64; 1,09] 0,176
Appetitverlust	281	9,4 [5,6; 12,2] 161 (57,3)	128	10,6 [4,9; 18,5] 62 (48,4)	1,05 [0,78; 1,41] 0,738
Verstopfung	281	22,8 [15,4; n. b.] 117 (41,6)	128	n. e. [10,0; n. b.] 45 (35,2)	1,06 [0,75; 1,49] 0,747
Diarrhö	281	9,8 [7,5; 12,4] 162 (57,7)	128	15,2 [9,4; 24,3] 58 (45,3)	1,22 [0,90; 1,65] 0,186
Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20^c					
Krankheits-symptome	278	2,8 [2,0; 4,7] 174 (62,6)	133	4,7 [2,8; 14,5] 74 (55,6)	1,11 [0,85; 1,46] 0,432
Nebenwirkungen	278	n. e. 94 (33,8)	133	n. e. 34 (25,6)	1,27 [0,86; 1,89] 0,219
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)^d					
7 Punkte	278	3,8 [2,8; 6,6] 199 (71,6)	132	2,8 [1,9; 4,7] 96 (72,7)	0,80 [0,62; 1,02] 0,055

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
10 Punkte	278	6,6 [3,8; 10,3] 175 (62,9)	132	4,7 [2,8; 7,5] 90 (68,2)	0,77 [0,59; 0,99] 0,037 1,9 Monate
15 Punkte	278	17,1 [11,0; 22,7] 138 (49,6)	132	8,4 [4,7; 17,1] 72 (54,5)	0,71 [0,53; 0,94] 0,016 8,7 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^e					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
globaler Gesundheitsstatus	281	6,5 [4,7; 10,9] 172 (61,2)	128	4,0 [2,8; 7,5] 78 (60,9)	0,83 [0,63; 1,08] 0,146
physische Funktion	281	6,2 [4,7; 9,6] 177 (63,0)	128	4,7 [3,1; 5,8] 81 (63,3)	0,86 [0,66; 1,12] 0,238
Rollenfunktion	281	2,8 [1,9; 3,8] 212 (75,4)	128	2,8 [1,9; 3,8] 92 (71,9)	0,94 [0,74; 1,20] 0,612
emotionale Funktion	281	8,7 [6,6; 14,5] 159 (56,6)	128	10,8 [6,6; 21,7] 58 (45,3)	1,10 [0,82; 1,49] 0,514

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
kognitive Funktion	281	5,2 [3,8; 7,5] 195 (69,4)	128	4,7 [2,9; 7,5] 81 (63,3)	0,93 [0,72; 1,21] 0,599
soziale Funktion	281	3,8 [2,8; 4,7] 183 (65,1)	128	2,8 [1,9; 4,0] 95 (74,2)	0,76 [0,59; 0,97] 0,021 1,0 Monate
Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20					
Körperbild	278	10,3 [7,6; 17,1] 149 (53,6)	133	5,6 [3,8; 13,3] 74 (55,6)	0,85 [0,64; 1,12] 0,238
Zukunfts- perspektiven	278	7,5 [5,2; 12,1] 168 (60,4)	133	7,5 [4,7; 14,0] 77 (57,9)	0,93 [0,71; 1,22] 0,600

Nebenwirkungen

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) ergänzend dargestellt^f					
	308	0,3 [0,2; 0,3] 307 (99,7)	153	0,5 [0,3; 0,5] 148 (96,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^f					
	308	10,4 [8,5; 13,7] 192 (62,3)	153	13,2 [7,6; 28,7] 75 (49,0)	1,16 [0,89; 1,51] 0,279
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^f					

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	308	1,7 [1,1; 2,5] 267 (86,7)	153	2,6 [1,9; 3,5] 116 (75,8)	1,22 [0,98; 1,51] 0,080
Abbruch wegen UE					
Abbruch von ≥ 1 Komponente	308	n. e. 85 (27,6)	153	33,2 [k. A.] 38 (24,8)	0,93 [0,63; 1,36] 0,702
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten ^g				
Diarrhö (PT, UE)	308	n. e. [22,5; n. b.] 110 (35,7)		n. e. 26 (17,0)	2,02 [1,32; 3,09] 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE)	308	n. e. 15 (4,9)		n. e. 14 (9,2)	0,47 [0,23; 0,98] 0,040
Thrombozytopenie (PT, schwere UE)	308	n. e. 76 (24,7)		n. e. 25 (16,3)	1,57 [1,00; 2,47] 0,049
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Daten aus: Dossier zu Carfilzomib Modul 4A vom 13.01.2021</p> <p>^c Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>^d Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7, 10 bzw. 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>^e Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>^f Gesamtrate ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die PTs „Plasmazellmyelom“ (vom pharmazeutischen Unternehmer als multiples Myelom bezeichnet) und „Plasmozytom“</p> <p>^g vom pharmazeutischen Unternehmer wurden verschiedene Operationalisierungen für den Endpunkt vorgelegt, jedoch existieren für keine der vorgelegten Operationalisierungen verwertbare Daten</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl</p>					

Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20 = Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

ca. 4 700 bis 7 000 Patientinnen und 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: 24. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Carfilzomib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171 103,50 €
Daratumumab	136 671,75 €
Dexamethason	174,12 €
Gesamt	307 949,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	425,82 € - 426,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	90 826,28 €
Lenalidomid	101 593,57 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	192 613,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt	171 346,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	15 821,12 € - 31 642,24 €
Dexamethason	104,08 € - 168,88 €
Gesamt	15 925,20 - 31 811,12 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	31 642,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	20 196,80 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt	51 839,04 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	101 593,57 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt	101 906,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 211,40 €
Lenalidomid	101 593,57 €
Dexamethason	185,69 €
Gesamt	189 990,66 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	345,69 € - 346,56 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 671,75 €
Lenalidomid	101 593,57 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt	238 373,19 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	577,44 € - 578,11 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 787,25 €
Bortezomib	31 642,24 €
Dexamethason	147,21 €
Gesamt	156 576,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	384,86 € - 385,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1-2: 4 Zyklus 3-6: 2 ab Zyklus 7: 1	23	1 633 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €
Carfilzomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2	23	1 633 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
und Dexamethason)	monoklonalen Antikörpern		Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen		
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €