

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur 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 (nAWG)

Dossierbewertung vom 1. November 2016

Datum des Amendments: 12. Dezember 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	6
3. Liste der verwendeten Quellen	6
4. Ergebnisse.....	6
4.1 Lebensqualität.....	6
4.2 Sicherheit.....	7
5. Methodische Anmerkung und Bewertung.....	8
5.1 Lebensqualität.....	8
5.2 Sicherheit.....	9
Referenzen.....	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse zu Responder-Überlebenszeitanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie ENDEAVOR, Datenschnitt 10.11.2014.	7
Tabelle 2: Ergebnisse zum Auftreten peripher Neuropathiereignisse in der Sicherheitspopulation der Studie ENDEAVOR, Datenschnitt 10.11.2014.	8
Tabelle 3: Ergebnisse zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse \geq Grad 3 in der Sicherheitspopulation der Studie ENDEAVOR, Datenschnitt 10.11.2014.	8

Abkürzungsverzeichnis

Cd	Carfilzomib und Dexamethason
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire C 30
EORTC QLQ-MY20	EORTC Quality of Life Questionnaire – Multiple Myelome Module
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy (gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standard Derivation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unewünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
Vd	Bortezomib und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1. Hintergrund

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 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde in der Nutzenbewertung die pivotale Studie ENDEAVOR herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem und/oder progredientem Multiplem Myelom untersucht.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand im Rahmen der 163. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Dezember 2016 statt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ENDEAVOR unterscheidet sich die Länge der Therapiezyklen zwischen Kontroll- und Verumarm. Ein Therapiezyklus im Kontrollarm umfasst 21 Tage und im Verumarm 28 Tage. Die Lebensqualität wurde während der Studie alle vier Wochen erhoben, was zur Folge hatte, dass im Kontrollarm drei von vier Erhebungen der Lebensqualität während eines Therapiezyklus mit Bortezomib erfolgte. Im Verumarm fand die Messung der Lebensqualität stets am Ende jedes durchlaufenen Zyklus statt. Darin wurde eine systematische Benachteiligung des Kontrollarms gesehen, weshalb lediglich eine deskriptive Darstellung der Daten zur Lebensqualität jeweils nach Beendigung des Therapiezykluses in der Nutzenbewertung vorgenommen wurde

In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Carfilzomib wurde von einem klinischen Experten ausgeführt, dass die Lebensqualität während eines Therapiezyklus mit Bortezomib nicht zwingend schlechter sein müsse als nach einer Therapiepause am Ende eines Zyklus, da akute Nebenwirkungen bei Proteasominhibitoren weniger stark ausgeprägt seien als bei gängigen anderen Chemotherapeutika. Eine Berücksichtigung der Erhebungszeitpunkte während des Therapie mit Bortezomib müsse demnach nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung zugunsten des Verumarms führen.

Sicherheit

Der pU legte in der schriftlichen Stellungnahme expositionszeitadjustierte Ergebnisse zum Auftreten peripherer Neuropathieereignisse nach CTCAE-Grad sowie Informationen zum Auftreten von SUE \geq Grad 3 vor.

Vor diesem Hintergrund beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der nachgereichten Informationen zur Sicherheit in der Studie ENDEAVOR.

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. November 2016 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten zur Sicherheit sowie die mit dem Dossier eingereichten Daten zur Lebensqualität aus der bewertungsrelevanten Studie ENDEAVOR zum Wirkstoff Carfilzomib dargestellt und bewertet.

3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Carfilzomib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. November 2016.

Bisher und weiterhin verwendete Quellen sind:

- Herstellerdossier zu Carfilzomib [3]
- Studienbericht [2] inkl. Studienprotokoll [1] und statistischem Analyseplan [4] der Studie ENDEAVOR (2011-003)

4. Ergebnisse

4.1 Lebensqualität

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität standen Ergebnisse ausgewählter Skalen der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und FACT/GOG-Ntx zur Verfügung.

Die Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 umfassen Wertebereiche zwischen 0 und 100, wobei für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, die Funktionsskalen „Physis“ und „Rolle“ ein hoher Score-Wert und für die Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“ sowie „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen“ ein niedriger Score-Wert einen besseren Gesundheitszustand reflektieren. Die Skala des FACT/GOG-Ntx umfasst Werte von 0 bis 44 und höhere Werte bilden eine höhere Lebensqualität ab.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Responder-Überlebenszeitanalysen über den Studienzeitraum von 72 Wochen unter Berücksichtigung aller Erhebungszeitpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse zu Responder-Überlebenszeitanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie ENDEAVOR, Datenschnitt 10.11.2014.

Studie ENDEAVOR Messinstrument Skala	Cd N=464		Vd N=465		Cd vs. Vd
	Responder ¹⁾ , n	Mediane Zeit ²⁾ bis Ereignis	Responder ¹⁾ , n	Mediane Zeit ²⁾ bis Ereignis	Hazard Ratio ³⁾ (95 %-KI)
EORTC QLQ-C30					
Gesundheitszustand/ Lebensqualität	244	113,0	248	85,0	0,77 (0,65; 0,92)
Fatigue	301	57,0	280	57,0	0,90 (0,76; 1,06)
Schmerz	227	169,0	210	121,0	0,86 (0,72; 1,04)
Physis	221	169,0	214	114,0	0,82 (0,68; 0,99)
Rolle	280	85,0	254	85,0	0,95 (0,80; 1,13)
Übelkeit/Erbrechen	153	537,0	152	251,0	0,78 (0,62; 0,98)
EORTC QLQ-MY20					
Krankheitssymptome	168	393,0	155	250,0	0,88 (0,71; 1,10)
Nebenwirkungen	218	196,0	235	113,0	0,65 (0,54; 0,78)
FACT/GOG-Ntx	173	337,0	192	168,0	0,69 (0,56; 0,85)

¹⁾ Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 oder EORTC QLQ-MY20 bzw. um ≥ 5 Punkte im FACT/GOG-Ntx gegenüber Studienbeginn zeigten.

²⁾ Zeit in Tagen.

³⁾ Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Proportional Hazard Regression berechnet. Dabei wurden Faktoren der stratifizierten Randomisierung als Co-Variate im Modell berücksichtigt.

Abkürzungen: Cd: Carfilzomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason

Für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wurden jene Patienten als Responder gewertet, die eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Scores im Vergleich zu Baseline zeigten. Für FACT/GOG-Ntx wurden Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zu Baseline als Responder gewertet.

Unter Berücksichtigung aller Erhebungszeitpunkte zeigten sich für die Skalen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Physis“ und „Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30, für die Skala „Nebenwirkungen“ des EORTC QLQ-MY20 und für den FACT/GOG-Ntx statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Carfilzomib im Vergleich zur Therapie mit Bortezomib.

Im Modul 4 des Herstellerdossiers und im statistischen Analyseplan standen darüber hinaus Ergebnisse zu Unterschieden in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Studienarmen über 72 Wochen aus MMRM-Modellen zur Verfügung. Aufgrund von methodischen Schwächen wurde auf die Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet. Die Begründung ist im Abschnitt 5 dargelegt.

4.2 Sicherheit

Expositionszeitadjustierte Risikoschätzer zum Auftreten peripher Neuropathieereignisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Auftreten peripher Neuropathiereignisse in der Sicherheitspopulation der Studie ENDEAVOR, Datenschnitt 10.11.2014.

Studie ENDEAVOR	Cd N=463		Vd N=456		Cd vs. Vd
	Ereignisse n (%)	Expositions- zeit ¹⁾	Ereignisse n (%)	Expositions- zeit ¹⁾	Risk Ratio ²⁾ (95%-KI)
CTC-Grad ≥ 2	28 (6,0)	3977,2	146 (32,0)	2466,8	0,12 (0,08; 0,18)
CTC-Grad ≥ 3	10 (2,2)	4112,2	37 (8,1)	2963,6	0,20 (0,10; 0,39)

¹⁾ Expositionszeit in Monaten: Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms.

²⁾ Risk Ratio adjustiert für die jeweiligen Expositionszeiten der Studienarme

Abkürzungen: Cd: Carfilzomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason, CTC: Common Terminology Criteria; k.A. keine Angaben im Modul 4, Studienunterlagen oder schriftlicher Stellungnahme.

In der Studie ENDEAVOR entwickelten Patienten unter der Therapie mit Carfilzomib deutlich seltener periphere Neuropathien des CTC-Grades ≥ 2 bzw. ≥ 3 als im Kontrollarm. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit der jeweiligen Studienarme spiegelte sich dieser Vorteil in einem statistisch signifikanten Risk Ratio wider.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) des Grades 3 und höher dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse \geq Grad 3 in der Sicherheitspopulation der Studie ENDEAVOR, Datenschnitt 10.11.2014.

Studie ENDEAVOR	Cd N=463		Vd N=456		Cd vs. Vd
	Ereignisse n (%)	Expositions- zeit ¹⁾	Ereignisse n (%)	Expositionsze- it ¹⁾	Risk Ratio ²⁾ (95%-KI)
≥ 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	194 (41,9)	3492,8	145 (31,8)	2636,6	1,01 (0,81; 1,25)

³⁾ Expositionszeit in Monaten: Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms.

⁴⁾ Risk Ratio adjustiert für die jeweiligen Expositionszeiten der Studienarme

Abkürzungen: Cd: Carfilzomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason, CTC: Common Terminology Criteria; k.A. keine Angaben im Modul 4, Studienunterlagen oder schriftlicher Stellungnahme.

In der Studie ENDEAVOR traten im Verumarm numerisch häufiger SUE CTC-Grad ≥ 3 als im Kontrollarm auf. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit, die deutlich höher im Verum- als im Kontrollarm war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

5. Methodische Anmerkung und Bewertung

5.1 Lebensqualität

In der mündlichen Anhörung wurde von einem klinischen Experten die Meinung vertreten, dass unter Therapie mit Bortezomib weniger häufig akute Nebenwirkungen zu verzeichnen wären als unter Therapie mit gängigen Chemotherapeutika. Demzufolge schätzte der klinische Experte den Vergleich der Lebensqualität, erhoben zu unterschiedlichen Zeitpunkten während und nach Therapiezyklen, als möglich ein. Vor diesem Hintergrund wurden die Ergebnisse der statistischen Analysen der Daten zur Lebensqualität erneut bewertet und es zeigten sich in Responder-Überlebenszeitanalysen auf den Skalen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Physis“ und

„Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30, auf der Skala „Nebenwirkungen“ des EORTC QLQ-MY20 und des FACT/GOG-Ntx statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Carfilzomib.

Für die Responder-Überlebenszeitanalyse liegen entgegen der Darstellung des pU (siehe schriftliche Stellungnahme) keine weiterführenden Informationen zur Methodik vor. Es handelt sich hierbei um post-hoc Analysen, die weder im statistischen Analyseplan noch im Modul 4 des Dossiers näher beschrieben wurden. Es ist u.a. unklar, welche Zensierungsregeln angewendet wurden und ob die zentrale Annahme der proportionalen Risiken, die eine Verwendung der Cox-Proportional Hazards Regression voraussetzt, erfüllt war. Außerdem könnte informierte Zensierung durch die Ereignisse PFS und Tod vorliegen, so dass die Ergebnisse keine validen Aussagen zulassen würden. Das offene Studiendesign schmälert zudem die Aussagesicherheit dieser Ergebnisse. Responseschwellen wurden für den EORTC QLQ-C30 berichtet, wobei Verbesserungen um 8 Punkte und Verschlechterungen um 12 Punkte als klinisch relevante Veränderungen in der Literatur beschrieben wurden [6]. Eine Veränderung um 10 Punkte kann daher als klinisch relevante Veränderung angesehen werden. Dieser Schwellenwert wurde vom pU, analog publizierter Vorarbeiten [5,7], auf den EORTC QLQ-MY20 übertragen. Dieses Vorgehen wird kritisch gesehen, da die klinische Relevanz einer Veränderung um 10 Punkte im Score des EORTC QLQ-MY20 nicht untersucht wurde. Für das Instrument FACT-GOG-Ntx liegt keine validierte Schwelle für klinisch relevante Veränderungen vor.

Basierend auf den beschriebenen Schwächen unterliegen die Ergebnisse der Responderanalysen einem hohen Verzerrungspotential und es lassen sich daher nur bedingt valide Einschätzungen zur Lebensqualität ableiten.

Wie bereits in der Nutzenbewertung angeführt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse der MMRM-Modelle als „hoch“ einzustufen. Dies begründet sich u.a. im offenen Studiendesign und in den methodischen Mängeln. So wurden im MMRM-Modell fehlende Werte unter der Annahme „Missing at Random“ imputiert. Diese Annahme könnte im Verlauf der Studie zunehmend verletzt sein und zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Zudem wurde die Lebensqualität über den Abbruch der Therapie hinaus nicht erhoben und es ist unklar, wie mit diesen fehlenden Werten umgegangen wurde. Mit dem Abbruch der Therapie ist sehr wahrscheinlich ein Abfall der Lebensqualität verbunden. Diese potentielle Verringerung der Lebensqualität konnte nicht über die zur Verfügung stehenden Daten abgebildet werden. Dies betrifft einen Großteil der Studienpopulation, beispielsweise durch das Ereignis PFS, was bei 32% der Patienten im Verum- und 49% der Patienten im Kontrollarm bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts auftrat. Ein weiterer Grund für fehlende Werte in der Studie ENDEAVOR ist in der relativ kurzen medianen Beobachtungszeit von 11 bzw. 12 Monaten begründet. Bereits ab Woche 36 standen von weniger als der Hälfte der randomisierten Studienpopulation Informationen zur Lebensqualität zur Verfügung und weniger als 9% im Verum- und 3% im Kontrollarm wiesen Informationen zur Lebensqualität zu Studienwoche 72 auf. Es ist unklar, wie mit diesen fehlenden Werten umgegangen wurde. In der Gesamtschau ist aus den MMRM-Modellen keine valide Aussage zu Unterschieden in der Lebensqualität zwischen den Studienarmen der Studie ENDEAVOR möglich, so dass auf eine Darstellung verzichtet wurde.

5.2 Sicherheit

Die nachgereichten Daten zur Endpunktkategorie Sicherheit stützen die bisherige Einschätzung der Nutzenbewertung. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit der jeweiligen Studienarme zeigte

sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib im Endpunkt periphere Neuropathieereignisse des Grades ≥ 2 und ≥ 3 . Bei den SUE des Grades 3 und höher traten zwar numerisch mehr Ereignisse im Verum- als im Kontrollarm auf. Dieser Unterschied war unter Berücksichtigung der Expositionszeit nicht statistisch signifikant.

Die Interpretation der nachgereichten Ergebnisse ist konsistent mit der bisherigen Einschätzung.

Referenzen

1. **Amgen.** Clinical Study Protocol (2011-003): Amendment 4: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR). 2015.
2. **Amgen.** Clinical Study Report (2011-003): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR). 2015.
3. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet - Kombination mit Dexamethason allein). Modul 1-4 [unveröffentlicht]. 2016.
4. **Amgen.** Statistical Analysis Plan (2011-003): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR). 2014.
5. **Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, et al.** Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24(6):976-982.
6. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** 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* 2011;87(4):330-337.
7. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16(1):139-144.