

IQWiG-Berichte – Nr. 588

Carfilzomib (multiples Myelom) –

Addendum zum Auftrag A17-38

Addendum

Auftrag: A18-04
Version: 1.1
Stand: 01.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Carfilzomib (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A17-38

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-04

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Simone Johner
- Lars Beckmann
- Michaela Florina Kerekes
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Schlagwörter: Carfilzomib, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT01080391, NCT01568866

Keywords: Carfilzomib, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT01080391, NCT01568866

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	3
2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zur Studie ASPIRE	3
2.1.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.1.2 Ergebnisse.....	6
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	11
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	15
2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.2 Bewertung der Studie ENDEAVOR	16
2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.2.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	23
2.2.1.2 Verzerrungspotenzial	24
2.2.1.3 Ergebnisse.....	26
2.2.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	34
2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	43
2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien	45
2.3 Zusammenfassung	46
3 Literatur	47
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven (Studie ASPIRE)	48
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie ASPIRE)	49
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven (Studie ENDEAVOR)	55
Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie ENDEAVOR)	57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	4
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason, ergänzende Darstellung	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	9
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	12
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	15
Tabelle 7: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	19
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	21
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	22
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	24
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	27
Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	30
Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	35
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	40
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	44
Tabelle 19: Carfilzomib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	46

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	49
Tabelle 21: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	51
Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	52
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	54
Tabelle 24: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	57
Tabelle 25: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	59
Tabelle 26: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	60
Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (2. Datenschnitt 28.04.2017).....	48
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (2. Datenschnitt 28.04.2017).....	48
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 03.01.2017) ..	55
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (2. Datenschnitt 03.01.2017).....	55
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (2. Datenschnitt 03.01.2017).....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.01.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-38 (Carfilzomib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ergebnisse der Studien ASPIRE und ENDEAVOR vorgelegt.

In der Dossierbewertung wurde die Studie ASPIRE für die Bewertung der Kombination Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason herangezogen. Allerdings lagen zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten vor [1]. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU weitere Daten zur Studie ASPIRE eingereicht.

Die Ergebnisse der Studie ENDEAVOR wurden nicht zur Dossierbewertung herangezogen, da für den Vergleichsarm, in dem mit Bortezomib + Dexamethason behandelt wurde, unklar blieb, ob die Patientinnen und Patienten gemäß Zulassung behandelt wurden [1]. Aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion in der mündlichen Anhörung [4] ergab sich jedoch, dass die Einschlusskriterien der Studie ENDEAVOR als adäquat und dem deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden.

Der G-BA hat das IQWiG mit den folgenden Bewertungen beauftragt:

- Bewertung der durch den pU im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20 (QLQ-MY20) sowie zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zur Studie ASPIRE und
- Bewertung der Studie ENDEAVOR unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen zu den Fragebogen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 sowie zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.02.2018 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 26.01.2018. Folgende Änderungen sind in Version 1.1. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Version 1.0 waren in Tabelle 3 und Tabelle 5 für einige Endpunkte die Angaben zur medianen Überlebenszeit und zu Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Ereignis zwischen Interventions- und Vergleichsarm vertauscht. Dies wurde in Version 1.1 korrigiert. Die Angaben zu Gruppenunterschieden (Effektschätzungen, Konfidenzintervalle und p-Werte) waren bereits in der Version 1.0 korrekt dargestellt.
- In Version 1.0 war in Tabelle 13 die Einheit für den Endpunkt Gesamtüberleben fälschlicherweise als Tage statt Monate angegeben. Dies wurde in Version 1.1 korrigiert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zur Studie ASPIRE

Die Fragestellung der Nutzenbewertung war die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason legte der pU mit seinem Dossier die Ergebnisse der Studie ASPIRE vor. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A17-38 herangezogen.

Das Design der Studie und die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind in der Dossierbewertung A17-38 beschrieben [1].

Für die Dossierbewertung A17-38 standen zur Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib auf Basis der Studie ASPIRE keine verwertbaren Daten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen zur Verfügung. Der pU hatte mit dem Dossier nur Auswertungen zu ausgewählten Subskalen der in der Studie vollständig erhobenen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 vorgelegt. Diese wurden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, da eine ergebnisabhängige Berichterstattung möglich war. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und spezifische UE lagen ebenfalls keine verwertbaren Analysen vor, da die vom pU vorgelegten Analysen auf Basis von Inzidenzdichteverhältnissen die unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern in der Studie ASPIRE zwischen den Studienarmen (Carfilzomib-Arm: 88 Wochen; Vergleichsarm: 57 Wochen) nicht adäquat berücksichtigten.

Der pU hat mit den Stellungnahmen die fehlenden Daten zu den Fragebogen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 ebenso wie Überlebenszeitanalysen zu UE-Endpunkten nachgereicht. Die nachgereichten Überlebenszeitanalysen zu häufigen UE sind weiterhin nicht vollständig, weshalb eine Auswahl spezifischer UE auch im vorliegenden Addendum nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2.1.2).

Im Folgenden werden die vom pU nachgelieferten Daten und die sich daraus ergebenden Änderungen hinsichtlich Verzerrungspotenzial und Bewertung des Zusatznutzens beschrieben.

2.1.1 Verzerrungspotenzial

In der Dossierbewertung A17-38 wurde das Verzerrungspotenzial der Studie ASPIRE aufgrund der möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung als hoch eingestuft. Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial der Studie ASPIRE auf Studienebene, das sich unter Berücksichtigung der vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten Daten ergibt.

Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
ASPIRE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Durch die vom pU nachgereichten Daten ist nicht mehr von einer ergebnisabhängigen Berichterstattung auszugehen, somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene entgegen der Einschätzung in der Dossierbewertung als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Tabelle 2 zeigt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte, das sich unter Berücksichtigung der vom pU nachgereichten Daten ergibt.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtüberleben	Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
ASPIRE	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^c	H ^a	H ^c
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung b: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) c: großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (88 Wochen) und dem Kontrollarm (57 Wochen) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

Aufgrund des nun niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird im vorliegenden Addendum auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und hoher Anteile an Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertungen eingegangen sind, als hoch eingestuft. Für die Endpunkte SUE und schwere UE wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der großen Unterschiede in der medianen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer ebenfalls als hoch eingestuft. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE wirkt die fehlende Verblindung potenziell verzerrend.

Auf Basis der vorliegenden Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben somit maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für alle weiteren Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte.

2.1.2 Ergebnisse

Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die vom pU nachgelieferten Daten zum Vergleich von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason zusammen. Die Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungsendpunkten finden sich in Anhang A.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU außerdem den finalen Studienbericht zum 2. Datenschnitt der Studie ASPIRE vorgelegt. Für die Dossierbewertung A17-38 standen in Form einer zusammenfassenden Version bereits alle relevanten Daten zu diesem Datenschnitt zur Verfügung, abgesehen von häufigen UE nach System Organklasse (SOC). Diese wurden in den Tabellen zu häufigen UE ergänzt (siehe Anhang B). Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach dem 1. Datenschnitt nicht mehr erhoben, daher werden für diese Endpunkte weiterhin die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason, ergänzende Darstellung

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie ASPIRE					
Morbidity (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Fatigue	396	142 [141; 308] 211 (53,3)	396	172 [141; 316] 188 (47,5)	1,05 [0,86; 1,28]; 0,624 ^a
Übelkeit / Erbrechen	396	639 [494; 639] 108 (27,3)	396	515 [515; n. b.] 94 (23,7)	0,93 [0,71; 1,23]; 0,630 ^a
Schmerz	396	484 [326; 511] 159 (40,2)	396	481 [331; n. b.] 140 (35,4)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,791 ^a
Dyspnoe	396	492 [477; n. b.] 151 (38,1) ^b	396	520 [449; n. b.] 131 (33,1) ^b	1,02 [0,80; 1,29]; 0,882 ^a
Schlaflosigkeit	396	477 [310; 489] 167 (42,2) ^b	396	477 [309; 486] 150 (37,9) ^b	0,92 [0,74; 1,15]; 0,460 ^a
Appetitverlust	396	494 [484; n. b.] 135 (34,1) ^b	396	n. b. [492; n. b.] 94 (23,7) ^b	1,32 [1,01; 1,71]; 0,043 ^a
Diarrhö	396	477 [316; 477] 181 (45,7) ^b	396	477 [323; 489] 136 (34,3) ^b	1,11 [0,89; 1,39]; 0,350 ^a
Obstipation	396	526 [497; n. b.] 113 (28,5) ^b	396	484 [318; n. b.] 139 (35,1) ^b	0,68 [0,53; 0,87]; 0,003 ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Krankheitssymptome ^c	396	526 [484; 639] 130 (32,8)	396	499 [479; 520] 122 (30,8)	0,86 [0,67; 1,11]; 0,244 ^a
Nebenwirkungen der Behandlung ^c	396	478 [319; n. b.] 157 (39,6)	396	481 [317; 583] 141 (35,6)	1,00 [0,79; 1,25]; 0,975 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason, ergänzende Darstellung (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie ASPIRE					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte)					
globaler Gesundheitsstatus	396	498 [477; n. b.] 144 (36,4)	396	358 [309; n. b.] 152 (38,4)	0,79 [0,63; 0,99]; 0,039 ^a
körperliche Funktion	396	512 [491; 639] 141 (35,6)	396	477 [316; 491] 146 (36,9)	0,79 [0,63; 1,00]; 0,0503 ^a
Rollenfunktion	396	310 [155; 477] 186 (47,0)	396	310 [172; 475] 171 (43,2)	0,96 [0,78; 1,19]; 0,730 ^a
emotionale Funktion	396	554 [493; n. b.] 124 (31,3) ^b	396	n. b. [486; n. b.] 118 (29,8) ^b	0,90 [0,70; 1,16]; 0,436 ^a
kognitive Funktion	396	338 [309; 477] 184 (46,5) ^b	396	316 [184; 477] 162 (40,9) ^b	0,99 [0,80; 1,22]; 0,904 ^a
soziale Funktion	396	477 [309; 499] 171 (43,2) ^b	396	309 [148; 476] 174 (43,9) ^b	0,85 [0,68; 1,04]; 0,119 ^a
EORTC QLQ-MY20 (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte)					
Zukunftsperspektive	396	141 [74; 141] 266 (67,2) ^b	396	141 [139; 148] 216 (54,5) ^b	1,17 [0,98; 1,40]; 0,081 ^a
Körperwahrnehmung	396	n. b. [n. b.; n. b.] 104 (26,3) ^b	396	570 [570; n. b.] 100 (25,3) ^b	0,90 [0,69; 1,19]; 0,478 ^a
a: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und Beta-2-Mikroglobulin (< 2,5 mg/l, ≥ 2,5 mg/l)					
b: eigene Berechnung					
c: vom pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	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 (%)	
ASPIRE					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	392	0,3 [0,1; 0,3] 384 (98,0)	389	0,4 [0,3; 0,5] 381 (97,9)	-
SUE	392	12,7 [10,1; 16,0] 257 (65,6)	389	15,4 [12,7; 19,1] 221 (56,8)	1,06 [0,89; 1,27]; 0,515 ^b
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	392	16,9 [13,7; 22,7] 341 (87,0)	389	20,9 [18,7; 27,3] 323 (83,0)	1,11 [0,92; 1,34]; 0,290 ^b
Abbruch wegen UE					
gesamte Studienmedikation	392	k. A. 75 (19,1)	389	k. A. 80 (20,6)	RR: 0,93 [0,70; 1,23]; 0,683 ^c
≥ 1 Studienmedikation	392	k. A. 131 (33,4)	389	k. A. 117 (30,1)	RR: 1,11 [0,90; 1,37]; 0,370 ^c
a: sofern nicht anders angegeben					
b: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, nicht adjustiert					
c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind der Dossierbewertung A17-38 zu entnehmen. Unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten des pU und der veränderten Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie ASPIRE (siehe Abschnitt 2.1.1) ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 sowie des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Obstipation** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Für keinen der anderen Endpunkte zur Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für keinen weiteren Endpunkt zur Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Für keinen der anderen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für keinen weiteren Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen damit für keinen weiteren Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegt.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE ist auch im vorliegenden Addendum nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen sind Überlebenszeitanalysen für die Auswahl und Interpretation spezifischer UE notwendig. Diese legt der pU mit den Stellungnahmen nur selektiv 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. Entgegen der Aussage des pU in der mündlichen Anhörung zu Carfilzomib [4] zeigen sich für eine Reihe der häufigen UE, SUE und schweren UE Ereignishäufigkeiten, für die eine Berechnung von Überlebenszeitanalysen möglich und erforderlich gewesen wäre (siehe Anhang B).

Subgruppen

Aus den vom pU nachgelieferten Daten zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine relevanten Effektmodifikationen.

Zu Endpunkten zu Nebenwirkungen hat der pU keine verwertbaren Subgruppenanalysen vorgelegt. Laut Aussage des pU in der mündlichen Anhörung [4] zeigten sich hier keine relevanten Effektmodifikationen. Diese Aussage kann nicht überprüft werden.

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in der Nutzenbewertung A17-38 und im vorliegenden Addendum in Abschnitt 2.1.2 präsentierten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	55,6 vs. 38,2 Monate HR: 0,68 [0,52; 0,87]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	36,6 vs. 41,2 Monate HR: 0,96 [0,76; 1,22]; p = 0,707	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Fatigue	142 vs. 172 Tage HR: 1,05 [0,86; 1,28]; p = 0,624	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	639 vs. 515 Tage HR: 0,93 [0,71; 1,23]; p = 0,630	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	484 vs. 481 Tage HR: 0,97 [0,77; 1,22]; p = 0,791	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	492 vs. 520 Tage HR: 1,02 [0,80; 1,29]; p = 0,882	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	477 vs. 477 Tage HR: 0,92 [0,74; 1,15]; p = 0,460	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	494 Tage vs. n. b. HR: 1,32 [1,01; 1,71]; p = 0,043 HR: 0,76 [0,58; 0,99] ^c	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Diarrhö	477 vs. 477 Tage HR: 1,11 [0,89; 1,39]; p = 0,350	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	526 vs. 484 Tage HR: 0,68 [0,53; 0,87]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur Verschlechterung		
Krankheitssymptome	526 vs. 499 Tage HR: 0,86 [0,67; 1,11]; p = 0,244	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung	478 vs. 481 Tage HR: 1,00 [0,79; 1,25]; p = 0,975	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	498 vs. 358 Tage HR: 0,79 [0,63; 0,99]; p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
körperliche Funktion	512 vs. 477 Tage HR: 0,79 [0,63; 1,00]; p = 0,0503	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	310 vs. 310 Tage HR: 0,96 [0,78; 1,19]; p = 0,730	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	554 Tage vs. n. b. HR: 0,90 [0,70; 1,16]; p = 0,436	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	338 vs. 316 Tage HR: 0,99 [0,80; 1,22]; p = 0,904	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	477 vs. 309 Tage HR: 0,85 [0,68; 1,04]; p = 0,119	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur Verschlechterung		
Zukunftsperspektive	141 vs. 141 Tage HR: 1,17 [0,98; 1,40]; p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperwahrnehmung	n. b. vs. 570 Tage HR: 0,90 [0,69; 1,19]; p = 0,478	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUE	12,7 vs. 15,4 Monate HR: 1,06 [0,89; 1,27]; p = 0,515	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	16,9 vs. 20,9 Monate HR: 1,11 [0,92; 1,34]; p = 0,290	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE gesamte Studienmedikation	Ereignisanteil: 19,1 % vs. 20,6 % RR: 0,93 [0,70; 1,23]; p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 1 Studienmedikation	Ereignisanteil: 33,4 % vs. 30,1 % RR: 1,11 [0,90; 1,37]; p = 0,370	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstipation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
Zu spezifischen UE liegen keine verwertbaren Daten vor.	
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Insgesamt ergeben sich für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ausschließlich positive Effekte. Diese zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome, teilweise für einzelne Subgruppen. Für spezifische UE lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien

ASPIRE

Vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichte Quelle zur Studie ASPIRE:

Amgen. A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma; study ASPIRE; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.

Die weiteren Quellen der Studie ASPIRE sind der Dossierbewertung A17-38 [1] zu entnehmen.

2.2 Bewertung der Studie ENDEAVOR

Fragestellung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, legte der pU mit seinem Dossier neben der Studie ASPIRE die Ergebnisse der Studie ENDEAVOR zur Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason vor. Die Studie ENDEAVOR untersucht somit grundsätzlich die gleiche Patientenpopulation, wie die Studie ASPIRE. Dennoch ist eine gemeinsame Betrachtung der beiden Studien aufgrund der unterschiedlichen Anlage der Studien nicht sinnvoll möglich. In der Studie ASPIRE wird Carfilzomib als Add-on zu einer Therapie von Lenalidomid + Dexamethason untersucht, während in der Studie ENDEAVOR Carfilzomib direkt mit Bortezomib verglichen wird (jeweils in Kombination mit Dexamethason).

Die Ergebnisse der Studie ENDEAVOR werden im Folgenden beschrieben.

Studiencharakteristika

Die Studie ENDEAVOR ist eine noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Carfilzomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom, die mindestens 1 und maximal 3 Vortherapien erhalten haben.

Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind [7]. In der Studie ENDEAVOR hatten ca. 42 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten noch keine Stammzelltransplantation, für diese Patientinnen und Patienten ging aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A17-38 [1].

Aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion in der mündlichen Anhörung [4] ergab sich jedoch, dass die Einschlusskriterien der Studie ENDEAVOR als adäquat und dem deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden. Die Ergebnisse der Studie ENDEAVOR werden im Folgenden dargestellt und bewertet.

Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studie ENDEAVOR sind der Dossierbewertung A17-38 [1] zu entnehmen.

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie ENDEAVOR liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (10.11.2014): präspezifizierte Analyse für progressionsfreies Überleben (PFS), die bei Vorliegen von 414 Ereignissen durchgeführt wurde
- 2. Datenschnitt (03.01.2017): präspezifizierte Analyse für Gesamtüberleben, die bei Vorliegen von 80 % der geplanten 496 Todesfälle durchgeführt wurde

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. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 10.11.2014 vor. Da gemäß Angaben im Studienbericht nach dem 1. Datenschnitt keine weitere Erhebung der Fragebogen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgen sollte, werden für diese Endpunkte die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 7 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 7: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ENDEAVOR	
Mortalität Gesamtüberleben	nach Therapieabbruch: alle 3 Monate bis zum Tod, Studienende oder Rücknahme der Einverständniserklärung
Morbidität Symptome (Symptomskalen der EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) und Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	bei Therapieabbruch vor Progression: alle 4 Wochen bis Progression, Rücknahme der Einverständniserklärung, oder Start einer weiteren Myelom-Therapie, sonst nur bis Therapieabbruch
gesundheitsbezogene Lebensqualität Funktionsskalen der EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20	bei Therapieabbruch vor Progression: alle 4 Wochen bis Progression, Rücknahme der Einverständniserklärung, oder Start einer weiteren Myelom-Therapie, sonst nur bis Therapieabbruch
Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Subskala); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Nachbeobachtung bis zum Tod, Studienende oder Rücknahme der Einverständniserklärung geplant. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bei Nebenwirkungen) oder bis zum Start einer neuen Myelom-Therapie (bzw. bis Progression) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie ENDEAVOR.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Carfilzomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
Studie ENDEAVOR	N ^a = 464	N ^a = 465
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	65 (10)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	51 / 49
ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	348 (75,0)	353 (75,9)
farbig	8 (1,7)	9 (1,9)
asiatisch	56 (12,1)	57 (12,3)
andere	2 (0,4) ^b	1 (0,2) ^c
nicht berichtet	50 (10,8)	45 (9,7)
ECOG-PS, n (%)		
0	221 (47,6)	232 (49,9)
1	211 (45,5)	203 (43,7)
2	32 (6,9)	30 (6,5)
Myelomtyp, n (%)		
IgG	286 (61,6)	284 (61,1)
IgA	90 (19,4)	105 (22,6)
IgD	6 (1,3)	4 (0,9)
unbekannt	82 (17,7)	72 (15,5)
ISS-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
I	212 (45,7)	205 (44,1)
II	138 (29,7)	151 (32,5)
III	114 (24,6)	109 (23,4)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Minimum; Maximum]	44,3 [4,0; 246,6]	43,3 [5,4; 306,2]
Vortherapien ^d		
Systemische Therapie	464 (100,0)	465 (100,0)
Stammzelltherapie	266 (57,3)	272 (58,5)
Bestrahlung	117 (25,2)	103 (22,2)
Bortezomib	250 (53,7)	252 (54,2)
IMiD ^e	325 (70,0)	348 (74,8)
Anzahl Vortherapien		
1	232 (50,0)	232 (49,9)
2	157 (33,8)	145 (31,2)
3	75 (16,2)	87 (18,7)
4	0 (0,0)	1 (0,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Carfilzomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
Studie ENDEAVOR	N ^a = 464	N ^a = 465
Wahl der Bortezomib-Administration in der Studie ^f		
intravenös	108 (23,3)	108 (23,2)
subkutan	356 (76,7)	357 (76,8)
Therapieabbruch, n (%)	263 (56,7)	351 (75,5)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b: Angabe „Native Hawaiian/other Pacific Islander“ c: Angabe „multiple“ d: Mehrfachnennungen möglich e: eigene Berechnung f: Die Wahl der Bortezomib-Administration (für den Fall, dass die Patientin oder der Patient auf den Vergleichsarm randomisiert werden sollte) erfolgte vor Randomisierung. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgX: Immunglobulin X; IMiD: immunmodulierende Substanz; ISS: internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie ENDEAVOR sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 65 Jahre alt. Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens 1 systemische Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden den internationalen Staging-System (ISS)-Stadien I und II zugeordnet und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten waren mit einer autologen Stammzelltransplantation vorbehandelt.

Studienverlauf

Tabelle 9 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Carfilzomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Studienmedikation		
Studie ENDEAVOR	N = 463	N = 456
Behandlungsdauer [Wochen]		
Datenschnitt: 10.11.2014		
Carfilzomib, Median [Min; Max]	39,9 [1,0; 108,1]	-
Bortezomib, Median [Min; Max]	-	26,8 [1,0; 106,1]
Dexamethason, Median [Min; Max]	39,0 [1,0; 108,1]	26,0 [1,0; 106,1]
Datenschnitt: 03.01.2017		
Carfilzomib, Median [Min; Max]	48,0 [1,0; 213,0]	-
Bortezomib, Median [Min; Max]	-	27,0 [1,0; 198,1]
Dexamethason, Median [Min; Max]	45,9 [1,0; 212,0]	26,9 [1,0; 198,1]
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Gesamtüberleben, Median [95 %-KI] ^a		
Datenschnitt 10.11.2014	54,1 [51,5; 57,2] ^c	51,5 [48,5; 54,6] ^c
Datenschnitt 03.01.2017	162,4 [159,3; 165,8] ^c	159,8 [156,7; 162,8] ^c
Morbidität ^b , gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b , Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: ITT-Population: N = 464 im Interventionsarm und N = 465 im Vergleichsarm b: erhoben über die Fragebogen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und FACT/GOG-Ntx c: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; ITT: Intention to treat; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population); n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer, die sich zum 1. Datenschnitt vom 10.11.2014 zeigten (39,9 vs. 26,8 Wochen für Carfilzomib beziehungsweise Bortezomib), haben sich zum 2. Datenschnitt vom 03.01.2017 vergrößert und lagen bei 48,0 Wochen im Carfilzomib-Arm vs. 27,0 Wochen im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben war zu beiden Datenschnitten in den Studienarmen etwa gleich. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Aufgrund der geplanten Dauer der Nachbeobachtung (siehe Tabelle 7) und der Unterschiede in der Behandlungsdauer beziehungsweise in der Zeit bis zur Progression ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Studienarmen relevant unterscheidet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, war in der Studie ENDEAVOR im Vergleichsarm entgegen der Zulassung von Bortezomib eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib + Dexamethason über 8 Zyklen hinaus möglich. Gemäß Fachinformation [8] können vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen mit Bortezomib + Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten.

Es liegen keine Informationen dazu vor, wie sich eine solche verlängerte Bortezomib-Gabe auf die Wirksamkeit und Sicherheit auswirkt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ENDEAVOR auf die Fragestellung der Nutzenbewertung ist somit unklar.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
ENDEAVOR	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ENDEAVOR als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.1.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen.

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20
 - Neurotoxizität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat.

Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen und Dauer der Remission werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine ausführliche Begründung ist der Dossierbewertung A17-38 zu entnehmen. Der UE Endpunkt periphere Neuropathie wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da zu weiteren spezifischen UE keine verwertbaren Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.2.1.3) und somit eine umfassende Bewertung spezifischer UE nicht möglich ist. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt (für CTCAE Grad ≥ 3) sind zusammen mit den häufigen schweren UE in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
ENDEAVOR							
Datenschnitt 10.11.2014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Datenschnitt 03.01.2017	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Subskala); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die vorliegende Bewertung werden für die einzelnen Endpunkte die jeweils aktuellsten Daten herangezogen (siehe auch Abschnitt Auswertung und Datenschnitte).

2.2.1.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
ENDEAVOR	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^c	H ^a	H ^c
<p>a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung b: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte); unterschiedliche zeitliche Abstände zwischen Ende eines Behandlungszyklus und Endpunkterhebung zwischen den Behandlungsgruppen c: großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (48 Wochen) und dem Kontrollarm (27 Wochen)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Morbidität, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird wegen der fehlenden Verblindung und hoher Anteile an Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertungen eingegangen sind, als hoch eingestuft. Zum hohen Verzerrungspotenzial trägt außerdem bei, dass in beiden Behandlungsarmen die Fragebogen zu patientenberichteten Endpunkten (EORTC QLQ-C30, -MY20 und FACT/GOG-Ntx) alle 28 Tage erhoben wurden. Da die Behandlung im Interventionsarm in 28-Tage-Zyklen erfolgte, fand die Erhebung der Fragebogen somit immer zu Beginn eines neuen Zyklus statt. Im Vergleichsarm erfolgte die Behandlung hingegen in 21-Tage-Zyklen, somit fand die Erfassung der Fragebogen im Vergleichsarm zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Zyklen statt.

Für die Endpunkte SUE und schwere UE wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der großen Unterschiede in der medianen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer ebenfalls als hoch eingestuft. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE wirkt sich die fehlende Verblindung potenziell verzerrend aus.

2.2.1.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Carfilzomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungsendpunkten finden sich in Anhang C. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ENDEAVOR					
Mortalität (Datenschnitt 03.01.2017)					
Gesamtüberleben [in Monaten]	464	47,6 [42,5; n. e.] 189 (40,7)	465	40,0 [32,6; 42,3] 209 (44,9)	0,791 [0,648; 0,964]; 0,020 ^b
Morbidität (Datenschnitt 10.11.2014)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte [in Tagen])					
Fatigue	464	57 [57; 59] 301 (64,9)	465	57 [53; 79] 280 (60,2)	0,90 [0,76; 1,06]; 0,199
Übelkeit / Erbrechen	464	537 [337; n. e.] 153 (33,0)	465	251 [197; 361] 152 (32,7)	0,78 [0,62; 0,98]; 0,036
Schmerz	464	169 [141; 213] 227 (48,9)	465	121 [106; 168] 210 (45,2)	0,86 [0,72; 1,04]; 0,128
Dyspnoe	464	86 [85; 113] 271 (58,4 ^c)	465	113 [86; 148] 215 (46,2 ^c)	1,11 [0,93; 1,33]; 0,242
Schlaflosigkeit	464	111 [84; 141] 244 (52,6 ^c)	465	85 [57; 105] 240 (51,6 ^c)	0,80 [0,67; 0,95]; 0,013
Appetitverlust	464	337 [281; n. e.] 172 (37,1 ^c)	465	166 [137; 207] 191 (41,1 ^c)	0,66 [0,54; 0,81]; < 0,001
Diarrhö	464	309 [253; 453] 178 (38,4 ^c)	465	169 [141; 225] 184 (39,6 ^c)	0,71 [0,58; 0,88]; 0,001
Obstipation	464	n. e. [456; n. e.] 129 (27,8 ^c)	465	141 [109; 220] 190 (40,9 ^c)	0,47 [0,38; 0,59]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte [in Tagen])					
Krankheitssymptome ^d	464	393 [256; n. e.] 168 (36,2)	465	250 [196; 651] 155 (33,3)	0,88 [0,71; 1,10]; 0,271
Nebenwirkungen der Behandlung ^d	464	196 [141; 251] 218 (47,0)	465	113 [89; 116] 235 (50,5)	0,65 [0,54; 0,78]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
ENDEAVOR					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 10.11.2014)					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte [in Tagen])					
globaler Gesundheitsstatus	464	113 [86,0; 141] 244 (52,6)	465	85 [85; 106] 248 (53,3)	0,77 [0,65; 0,92]; 0,005
körperliche Funktion	464	169 [141; 225] 221 (47,6)	465	114 [99; 168] 214 (46,0)	0,82 [0,68; 0,99]; 0,039
Rollenfunktion	464	85 [58; 88] 280 (60,3 ^c)	465	85 [66; 99] 254 (54,6 ^c)	0,95 [0,80; 1,13]; 0,558
emotionale Funktion	464	211 [169; 337] 207 (44,6 ^c)	465	193 [141; 225] 184 (39,6 ^c)	0,86 [0,70; 1,05]; 0,138
kognitive Funktion	464	142 [114; 197] 234 (50,4 ^c)	465	113 [87; 147] 215 (46,2 ^c)	0,83 [0,69; 1,00]; 0,046
soziale Funktion	464	85 [85; 113] 258 (55,6 ^c)	465	85 [84; 112] 254 (54,6 ^c)	0,84 [0,70; 1,00]; 0,046
EORTC QLQ-MY20 (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte [in Tagen])					
Zukunftsperspektive	464	56 [30; 57] 313 (67,5 ^c)	465	50 [36; 56] 261 (56,1 ^c)	1,01 [0,86; 1,19]; 0,916
Körperwahrnehmung	464	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (27,3 ^c)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 92 (19,8 ^c)	1,20 [0,92; 1,58]; 0,176
<p>a: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Proteasominhibitor (ja, nein), Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 Therapielinien), ISS-Stadium (1, 2 oder 3), Art der Bortezomib-Administration (i. v, s. c.)</p> <p>b: Verdopplung des einseitigen p-Werts des stratifizierten Log-Rank-Tests</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: vom pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nebenwirkungen (Datenschnitt 03.01.2017)					
UE (ergänzend dargestellt)	463	0,1 [0,1; 0,2] 457 (98,7)	456	0,2 [0,2; 0,3] 451 (98,9)	–
SUE	463	10,9 [8,8; 14,3] 273 (59,0)	456	16,4 [13,8; 22,7] 182 (39,9)	1,22 [1,01; 1,47]; 0,040 ^b
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	463	3,1 [2,3; 4,0] 377 (81,4)	456	2,9 [2,4; 3,8] 324 (71,1)	1,06 [0,92; 1,24]; 0,413 ^b
Abbruch wegen UE ≥ 1 Studienmedikation	463	33,1 [23,1; n. e.] 133 (28,7)	456	n. e. [33,9; n. e.] 118 (25,9)	RR:1,11 [0,90; 1,37]; 0,530 ^c
gesamte Studienmedikation	463	n. e. [31,7; n. e.] 116 (25,1)	456	n. e. [35,5; n. e.] 99 (21,7)	RR: 1,15 [0,91; 1,46]; 0,248 ^c
a: sofern nicht anders angegeben					
b: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, nicht adjustiert					
c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Dexamethason			Bortezomib + Dexamethason			Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	LSME ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	LSME ^b (SD)	
ENDEAVOR							
FACT/GOG-Ntx (Datenschnitt 10.11.2014)							
Neurotoxizität	459	37,0 (6,0)	36,0 (k. A.)	452	37,0 (6,3)	35,2 (k. A.)	0,84 [0,40; 1,28]; < 0,001 Hedges' g: 0,25 [0,12; 0,38] ^c
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: aus einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM)</p> <p>c: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem Standardfehler aus dem MMRM</p> <p>FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Subskala); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference (Kleinste-Quadrat-Schätzer der Mittelwertdifferenz); LSME: Least Square Mean Estimate (Kleinste-Quadrat-Schätzer des Mittelwertes); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle anderen Endpunkte können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Morbidity

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 sowie des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Für den Endpunkt **Schlaflosigkeit** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für die Endpunkte **Fatigue, Schmerz, Dyspnoe** und **Krankheitssymptome** zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte **Appetitverlust, Diarrhö** und **Obstipation** zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Für die Endpunkte **Übelkeit / Erbrechen** und **Nebenwirkungen der Behandlung** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Bei diesen Endpunkten liegt jeweils zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vortherapie vor (siehe Abschnitt 2.2.1.4). Für Patientinnen und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie hingegen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Für den Endpunkt **Nebenwirkungen der Behandlung** ist zu berücksichtigen, dass der Effekt nur die über den EORTC QLQ-MY20 erhobenen Nebenwirkungen der Behandlung abbildet. Die Entwicklung der Skala zur Erfassung von Nebenwirkungen der Behandlung erfolgte jedoch auf Basis von Chemotherapien. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Skala umfassend alle Nebenwirkungen der in der Studie ENDEAVOR untersuchten Therapien abbildet. Da in der vorliegenden Bewertung keine verwertbaren Daten zu spezifischen UE vorliegen, ist eine weitergehende Interpretation dieses Endpunkts nicht möglich.

Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)

Der Endpunkt Neurotoxizität wurde in der Studie ENDEAVOR über den Fragebogen FACT/GOG-Ntx erhoben. Der pU legt in Modul 4 A 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 + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Allerdings liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus** und **kognitive Funktion** ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Bei diesen Endpunkten liegt zusätzlich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vortherapie vor (siehe Abschnitt 2.2.1.4). Für Patientinnen und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie hingegen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.1.4). Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.1.4). Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **soziale Funktion** ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich

für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Für die Endpunkte **emotionale Funktion, Zukunftsperspektive** und **Körperwahrnehmung** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + 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. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE ist auch im vorliegenden Addendum nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen sind Überlebenszeitanalysen für die Auswahl und Interpretation spezifischer UE notwendig. Diese legt der pU mit den Stellungnahmen nur selektiv 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. Entgegen der Aussage des pU in der mündlichen Anhörung zu Carfilzomib [4] zeigen sich für eine Reihe der häufigen UE, SUE und schweren UE Ereignishäufigkeiten, für die die Berechnung von Überlebenszeitanalysen möglich und notwendig gewesen wäre (siehe Anhang D).

2.2.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden analog zur Dossierbewertung A17-38 und unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre für Gesamtüberleben; ≤ 65 Jahre, > 65 Jahre für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- ethnische Herkunft (weiß, farbige, asiatisch, andere)
- Internationales Staging System (ISS)-Krankheitsstadium (I, II oder III)
- Anzahl Vortherapien (1, 2 oder 3)
- Bortezomib-Vorbehandlung (ja, nein)
- Lenalidomid-Vorbehandlung (ja, nein)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Zu Endpunkten zu Nebenwirkungen hat der pU keine verwertbaren Subgruppenanalysen vorgelegt. Laut Aussage des pU in der mündlichen Anhörung zeigten sich hier keine relevanten Effektmodifikationen. Diese Aussage kann nicht überprüft werden.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Carfilzomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason in der Studie ENDEAVOR zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
ENDEAVOR						
Morbidität (Datenschnitt 10.11.2014)						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung \geq 10 Punkte)						
Übelkeit / Erbrechen						
Anzahl Vortherapien						
1	231	n. e. [399; n. e.] 63 (27,3)	229	251 [170; n. e.] 74 (32,3)	0,60 [0,43; 0,84]	0,003
2 oder 3	233	258 [169; 537] 90 (38,6)	236	280 [194; 421] 78 (33,1)	0,97 [0,71; 1,32]	0,842
Gesamt					Interaktion:	0,024
Vorbehandlung mit Bortezomib						
ja	250	399 [253; n. e.] 86 (34,4)	252	284 [232; 450] 76 (30,2)	0,96 [0,70; 1,31]	0,781
nein	214	n. e. [337; n. e.] 67 (31,3)	213	197 [144; n. e.] 76 (35,7)	0,61 [0,44; 0,85]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,034
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung \geq 10 Punkte)						
Nebenwirkungen der Behandlung						
Vorbehandlung mit Bortezomib						
ja	250	195 [124; 253] 115 (46,0)	252	120 [107; 173] 111 (44,0)	0,82 [0,63; 1,06]	0,127
nein	214	196 [140; 281] 103 (48,1)	213	86 [63; 113] 124 (58,2)	0,52 [0,40; 0,68]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,048

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 10.11.2014)						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung \geq 10 Punkte						
globaler Gesundheitsstatus						
Vorbehandlung mit Bortezomib						
ja	250	88 [85; 140] 138 (55,2)	252	106 [85; 120] 127 (50,4)	0,92 [0,72; 1,17]	0,465
nein	214	141 [113; 226] 106 (49,5)	213	85 [63; 87] 121 (56,8)	0,64 [0,49; 0,84]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,0498
körperliche Funktion						
Alter						
\leq 65 Jahre	241	169 [141; 256] 119 (49,4)	233	168 [113; 285] 97 (41,6)	1,00 [0,77; 1,31]	0,984
> 65 Jahre	223	155 [113; 289] 102 (45,7)	232	92 [81; 116] 117 (50,4)	0,67 [0,51; 0,88]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,041
Rollenfunktion						
Alter						
\leq 65 Jahre	241	64 [57; 86] 150 (62,2)	233	113 [85; 141] 120 (51,5)	1,18 [0,93; 1,50]	0,166
> 65 Jahre	223	86 [59; 114] 130 (58,3)	232	63 [54; 85] 134 (57,8)	0,76 [0,59; 0,96]	0,019
Gesamt					Interaktion:	0,008

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
ENDEAVOR						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 10.11.2014)						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte [in Tagen]						
kognitive Funktion						
Anzahl Vortherapien						
1	231	182 [116; 281] 114 (49,4)	229	113 [81; 139] 113 (49,3)	0,70 [0,54; 0,91]	0,006
2 oder 3	233	139 [96; 169] 120 (51,5)	236	141 [88; 218] 102 (43,2)	1,00 [0,77; 1,31]	0,980
Gesamt					Interaktion:	0,023
Vorbehandlung mit Bortezomib						
ja	250	142 [113; 225] 123 (49,2)	252	172 [120; 253] 100 (39,7)	1,07 [0,82; 1,40]	0,586
nein	214	141 [113; 224] 111 (51,9)	213	81 [57; 113] 115 (54,0)	0,64 [0,49; 0,83]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,002
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Für verschiedene Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen relevante Effektmodifikationen vor. Das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vortherapie zeigt sich hierbei konsistent über mehrere Endpunkte hinweg als relevantes Subgruppenmerkmal. Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse beschrieben.

Morbidität

Symptomatik

Für den Endpunkt **Übelkeit und Erbrechen** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl Vortherapien und eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vorbehandlung vor. Da das Merkmal Bortezomib-Vortherapie bereits für mehrere andere Endpunkte ein relevanter Effektmodifikator ist, wird im Folgenden nur dieses Merkmal weiter betrachtet: Für Patientinnen und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **Nebenwirkungen der Behandlung** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vortherapie vor. Für Patientinnen und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Zur Interpretation dieses Endpunkts siehe auch Abschnitt 2.2.1.3.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vortherapie vor. Für Patientinnen und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason

gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl Vortherapien und eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vorbehandlung vor. Da das Merkmal Bortezomib-Vortherapie bereits für mehrere andere Endpunkte ein relevanter Effektmodifikator ist, wird im Folgenden nur dieses Merkmal weiter betrachtet: Für Patientinnen und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason

2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

2.2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.1 dargestellten Ergebnissen wird in der nachfolgenden Tabelle 17 das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. LSME Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	47,6 vs. 40,0 Monate HR: 0,79 [0,65; 0,96]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Fatigue	57 vs. 57 Tage HR: 0,90 [0,76; 1,06]; p = 0,199	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen		
Bortezomib-Vorbehandlung		
ja	399 vs. 284 Tage HR: 0,96 [0,70; 1,31]; p = 0,781	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	n. e. vs. 197 Tage HR: 0,61 [0,44; 0,85]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerz	169 vs. 121 Tage HR: 0,86 [0,72; 1,04]; p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	86 vs. 113 Tage HR: 1,11 [0,93; 1,33]; p = 0,242	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	111 vs. 85 Tage HR: 0,80 [0,67; 0,95]; p = 0,013	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Appetitverlust	337 vs. 166 Tage HR: 0,66 [0,54; 0,81]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Diarrhö	309 vs. 169 Tage HR: 0,71 [0,58; 0,88]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. LSME Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Obstipation	n. e. vs. 141 Tage HR: 0,47 [0,38; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur Verschlechterung		
Krankheitssymptome	393 vs. 250 Tage HR: 0,88 [0,71; 1,10]; p = 0,271	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung		
Bortezomib-Vorbehandlung		
ja	195 vs. 120 Tage HR: 0,82 [0,63; 1,06]; p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	196 vs. 86 Tage HR: 0,52 [0,40; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
FACT/GOG-Ntx		
Neurotoxizität	LSME: 36,0 vs. 35,2 LSMD: 0,84 [0,40; 1,28]; p < 0,001 Hedges' g: 0,25 [0,12; 0,38] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus		
Bortezomib-Vorbehandlung		
ja	88 vs. 106 Tage HR: 0,92 [0,72; 1,17]; p = 0,465	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	141 vs. 85 Tage HR: 0,64 [0,49; 0,84]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. LSME Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung		
körperliche Funktion		
Alter		
≤ 65 Jahre	169 vs. 168 Tage HR: 1,00 [0,77; 1,31]; p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> 65 Jahre	155 vs. 92 Tage HR: 0,67 [0,51; 0,88]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion		
Alter		
≤ 65 Jahre	64 vs. 113 Tage HR: 1,18 [0,93; 1,50]; p = 0,166	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> 65 Jahre	86 vs. 63 Tage HR: 0,76 [0,59; 0,96]; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	211 vs. 193 Tage HR: 0,86 [0,70; 1,05]; p = 0,138	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion		
Bortezomib-Vorbehandlung		
ja	142 vs. 172 Tage HR: 1,07 [0,82; 1,40]; p = 0,586	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	141 vs. 81 Tage HR: 0,64 [0,49; 0,83]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	85 vs. 85 Tage HR: 0,84 [0,70; 1,00]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur Verschlechterung		
Zukunftsperspektive	56 vs. 50 Tage HR: 1,01 [0,86; 1,19]; p = 0,916	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperwahrnehmung	n. e. vs. n. e. HR: 1,20 [0,92; 1,58]; p = 0,176	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. LSME Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	10,9 vs. 16,4 Monate HR: 1,22 [1,01; 1,47]; p = 0,040 HR: 0,82 [0,68; 0,99] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	3,1 vs. 2,9 Monate HR: 1,06 [0,92; 1,24]; p = 0,413	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE ≥ 1 Studienmedikation gesamte Studienmedikation	Ereignisanteil: 28,7 vs. 25,9 % RR: 1,11 [0,90; 1,37]; p = 0,530 Ereignisanteil: 25,1 vs. 21,7 % RR: 1,15 [0,91; 1,46]; p = 0,248	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Subskala); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference (Kleinste-Quadrate-Schätzer der Mittelwertdifferenz); LSME: Least Square Mean Estimate (Kleinste-Quadrate-Schätzer des Mittelwertes); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ohne Bortezomib-Vorbehandlung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ körperliche Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ > 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Rollenfunktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ > 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Appetitverlust und Diarrhö: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Obstipation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Nebenwirkungen der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ ohne Bortezomib-Vorbehandlung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit und Erbrechen <ul style="list-style-type: none"> ▫ ohne Bortezomib-Vorbehandlung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
Zu spezifischen UE liegen keine verwertbaren Daten vor.	
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Außerdem zeigen sich in den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen unterschiedlichen Ausmaßes und teilweise nur für einzelne Subgruppen.

Diesen positiven Effekten steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden bei SUE gegenüber.

Für spezifische UE lassen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien

ENDEAVOR

Amgen. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov, 25.08.2017. April 18, 2017 [Zugriff: 28.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866>.

Amgen. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov, 25.08.2017. April 18, 2017 [Zugriff: 28.08.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01568866>.

Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma; study ENDEAVOR; Clinical Study Protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma; study ENDEAVOR; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2015.

Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma; study ENDEAVOR; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma; study ENDEAVOR; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.

Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 2016; 31(6): 1368-1374.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R et al. 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* 2015; 17(1): 27-38.

Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2016; 31(1): 115-122.

Onyx Therapeutics Inc. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma [online]. In: EU Clinical Trials Register, 25.08.2017. [Zugriff: 28.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000128-16.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Carfilzomib aus der Dossierbewertung A17-38.

Die nachfolgende Tabelle 19 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Carfilzomib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-38 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 19: Carfilzomib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben ^c	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	in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in Kombination mit Dexamethason: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Dexamethason allein im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. c: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-38 [online]. 13.11.2017 [Zugriff: 17.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 560). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-38_Carfilzomib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.08.2017 [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/308/#tab/dossier>.
3. Amgen. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 560: Carfilzomib (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-38. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/308/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Carfilzomib; stenographisches Wortprotokoll [online]. [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/308/#tab/stellungnahmeverfahren>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
7. Janssen. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 07.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 27.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven (Studie ASPIRE)

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist der Dossierbewertung A17-38 [1] zu entnehmen.

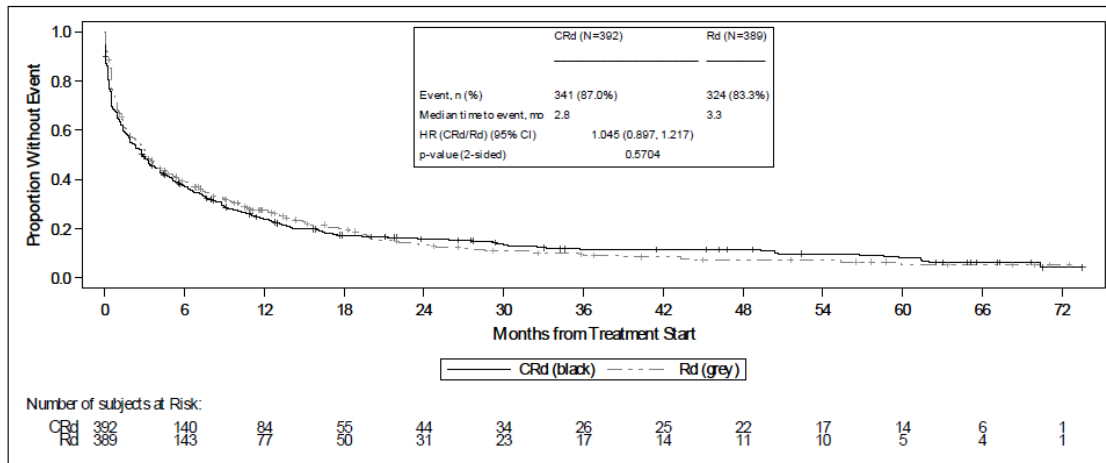


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (2. Datenschnitt 28.04.2017)

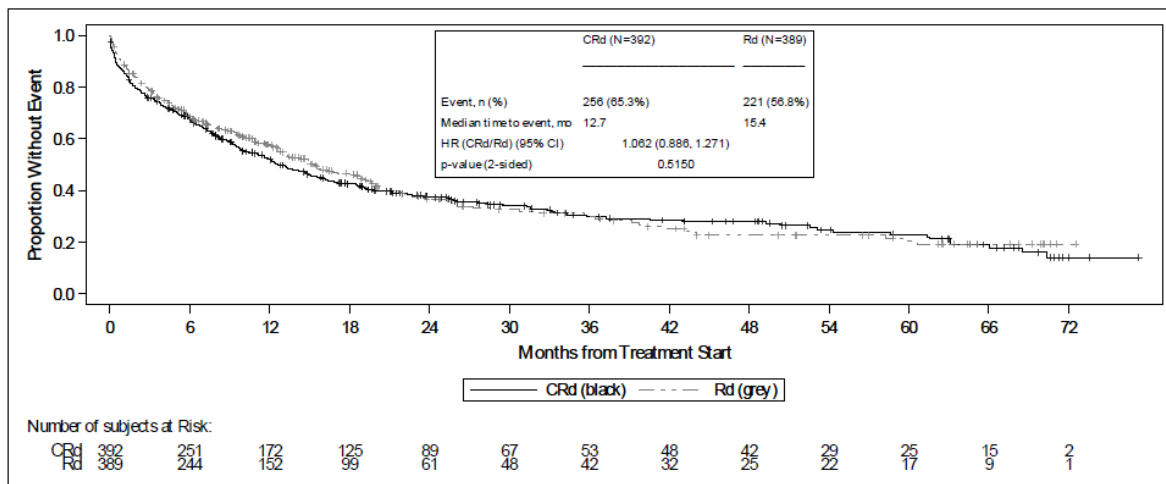


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (2. Datenschnitt 28.04.2017)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie ASPIRE)

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Gesamtrate UE (2. Datenschnitt 28.04.2017)	384 (98,0)	381 (97,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	314 (80,1)	279 (71,7)
Infektion der oberen Atemwege	118 (30,1)	81 (20,8)
Pneumonie	91 (23,2)	66 (17,0)
virale Infektion der oberen Atemwege	80 (20,4)	68 (17,5)
Bronchitis	79 (20,2)	59 (15,2)
Atemwegsinfektion	46 (11,7)	42 (10,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	269 (68,6)	245 (63,0)
Ermüdung	131 (33,4)	124 (31,9)
Fieber	117 (29,8)	84 (21,6)
Oedem peripher	77 (19,6)	65 (16,7)
Asthenie	73 (18,6)	57 (14,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	267 (68,1)	228 (58,6)
Diarrhoe	174 (44,4)	145 (37,3)
Uebelkeit	82 (20,9)	56 (14,4)
Obstipation	81 (20,7)	70 (18,0)
Erbrechen	49 (12,5)	33 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	253 (64,5)	241 (62,0)
Anaemie	169 (43,1)	158 (40,6)
Neutropenie	157 (40,1)	136 (35,0)
Thrombozytopenie	115 (29,3)	93 (23,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	235 (59,9)	180 (46,3)
Hypokalaemie	116 (29,6)	58 (14,9)
Hypokalzaemie	66 (16,8)	48 (12,3)
Hypophosphataemie	57 (14,5)	33 (8,5)
Hyperglykaemie	50 (12,8)	39 (10,0)
Appetit vermindert	47 (12,0)	35 (9,0)
Hypomagnesiaemie	40 (10,2)	29 (7,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	
	n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
SOC^a		
PT^a		
ASPIRE		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	232 (59,2)	217 (55,8)
Muskelspasmen	106 (27,0)	82 (21,1)
Rueckenschmerzen	72 (18,4)	83 (21,3)
Arthralgie	57 (14,5)	58 (14,9)
Schmerz in einer Extremitaet	48 (12,2)	43 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	223 (56,9)	165 (42,4)
Husten	116 (29,6)	70 (18,0)
Dyspnoe	78 (19,9)	59 (15,2)
Erkrankungen des Nervensystems	198 (50,5)	196 (50,4)
Kopfschmerz	56 (14,3)	32 (8,2)
Schwindelgefuehl	53 (13,5)	44 (11,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	152 (38,8)	133 (34,2)
Ausschlag	52 (13,3)	60 (15,4)
Gefaesserkrankungen	152 (38,8)	100 (25,7)
Hypertonie	62 (15,8)	31 (8,0)
Psychiatrische Erkrankungen	140 (35,7)	120 (30,8)
Schlaflosigkeit	81 (20,7)	65 (16,7)
Augenerkrankungen	105 (26,8)	76 (19,5)
Katarakt	44 (11,2)	37 (9,5)
a: MedDRA Version 20.0; SOC und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 21: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Gesamtrate SUE (2. Datenschnitt 28.04.2017)	257 (65,6)	221 (56,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	133 (33,9)	107 (27,5)
Pneumonie	67 (17,1)	52 (13,4)
Atemwegsinfektion	16 (4,1)	8 (2,1)
Bronchitis	9 (2,3)	11 (2,8)
Herzerkrankungen	47 (12,0)	30 (7,7)
Vorhofflimmern	9 (2,3)	8 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (9,9)	24 (6,2)
Lungenembolie	12 (3,1)	8 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (8,9)	28 (7,2)
Fieber	14 (3,6)	11 (2,8)
Progression einer Erkrankung	4 (1,0)	8 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (6,4)	20 (5,1)
Diarrhoe	7 (1,8)	9 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (5,4)	23 (5,9)
Anämie	8 (2,0)	10 (2,6)
Febrile Neutropenie	8 (2,0)	4 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (5,4)	27 (6,9)
Apoplektischer Insult	4 (1,0)	10 (2,6)
Gefaesserkrankungen	18 (4,6)	15 (3,9)
Tiefe Beinvenenthrombose	9 (2,3)	6 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,3)	9 (2,3)
Akute Nierenschädigung	8 (2,0)	4 (1,0)
a: MedDRA Version 20.0; SOC und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (2. Datenschnitt 28.04.2017)	341 (87,0)	323 (83,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	172 (43,9)	171 (44,0)
Neutropenie	122 (31,1)	107 (27,5)
Anaemie	73 (18,6)	68 (17,5)
Thrombozytopenie	66 (16,8)	51 (13,1)
Leukopenie	12 (3,1)	16 (4,1)
Herzerkrankungen	48 (12,2)	28 (7,2)
Augenerkrankungen	21 (5,4)	22 (5,7)
Katarakt	20 (5,1)	17 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (12,5)	43 (11,1)
Diarrhoe	18 (4,6)	17 (4,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75 (19,1)	54 (13,9)
Ermuedung	32 (8,2)	26 (6,7)
Asthenie	14 (3,6)	8 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (3,6)	8 (2,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	129 (32,9)	106 (27,2)
Pneumonie	63 (16,1)	47 (12,1)
Atemwegsinfektion	17 (4,3)	10 (2,6)
Bronchitis	8 (2,0)	12 (3,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (3,6)	14 (3,6)
Untersuchungen	59 (15,1)	42 (10,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (3,3)	11 (2,8)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (3,3)	9 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	115 (29,3)	76 (19,5)
Hypokaliaemie	41 (10,5)	23 (5,9)
Hypophosphataemie	35 (8,9)	20 (5,1)
Hyperglykaemie	21 (5,4)	18 (4,6)
Hypokalzaemie	13 (3,3)	7 (1,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	41 (10,5)	58 (14,9)
Rückenschmerz	6 (1,5)	12 (3,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (3,8)	20 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	43 (11,0)	53 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	28 (7,1)	22 (5,7)
Schlaflosigkeit	12 (3,1)	11 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (5,4)	15 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (12,0)	32 (8,2)
Lungenembolie	12 (3,1)	9 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (2,8)	13 (3,3)
Gefaesskrankungen	47 (12,0)	26 (6,7)
Hypertonie	21 (5,4)	9 (2,3)
a: MedDRA Version 20.0; SOC und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Gesamtrate Abbruch wegen UE^b (2. Datenschnitt 28.04.2017)	75 (19,1)	80 (20,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	6 (1,5)
Herzerkrankungen	12 (3,1)	9 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,8)	4 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,0)	7 (1,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (4,8)	11 (2,8)
Pneumonie	7 (1,8)	5 (1,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,6)	13 (3,3)
myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	4 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,5)	11 (2,8)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	4 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,3)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,5)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,3)	4 (1,0)
a: MedDRA Version 20.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Abbruch der gesamten Studienmedikation MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven (Studie ENDEAVOR)

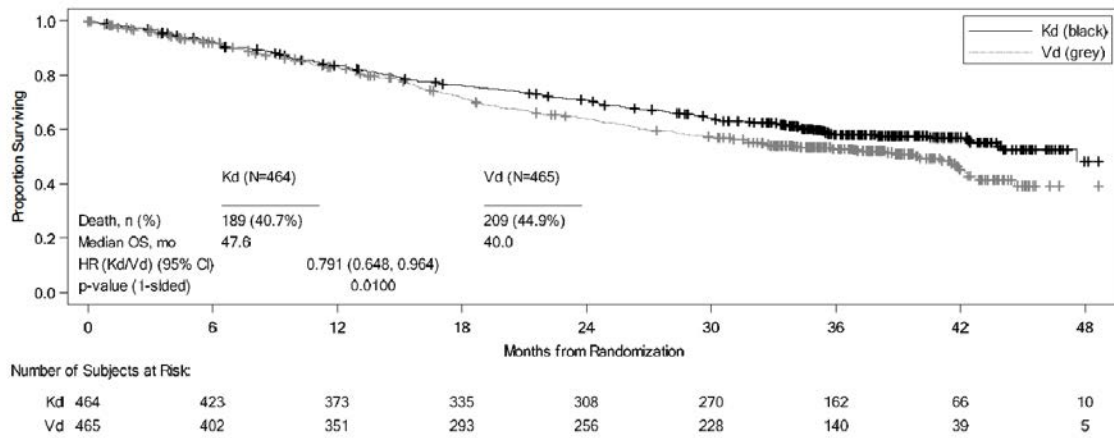


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 03.01.2017)

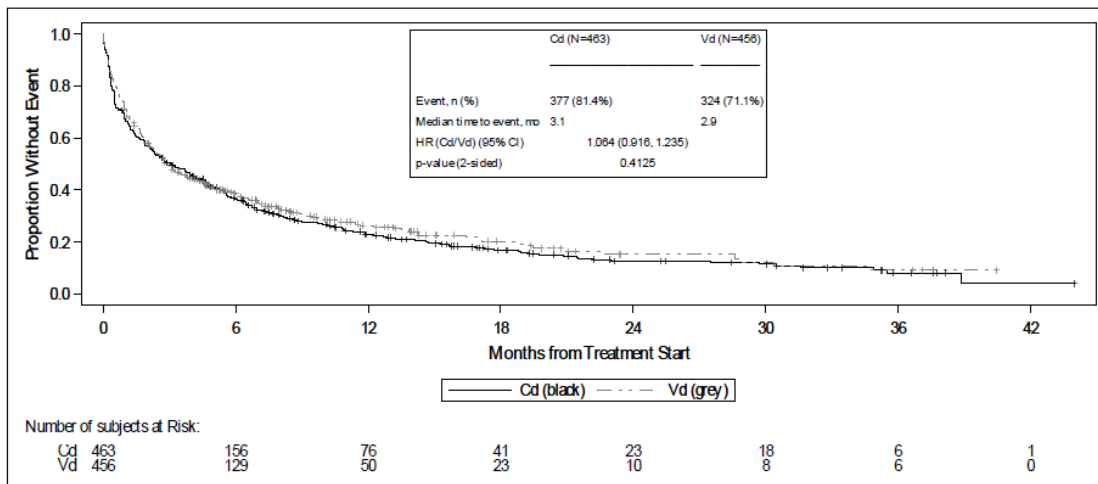


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (2. Datenschnitt 03.01.2017)

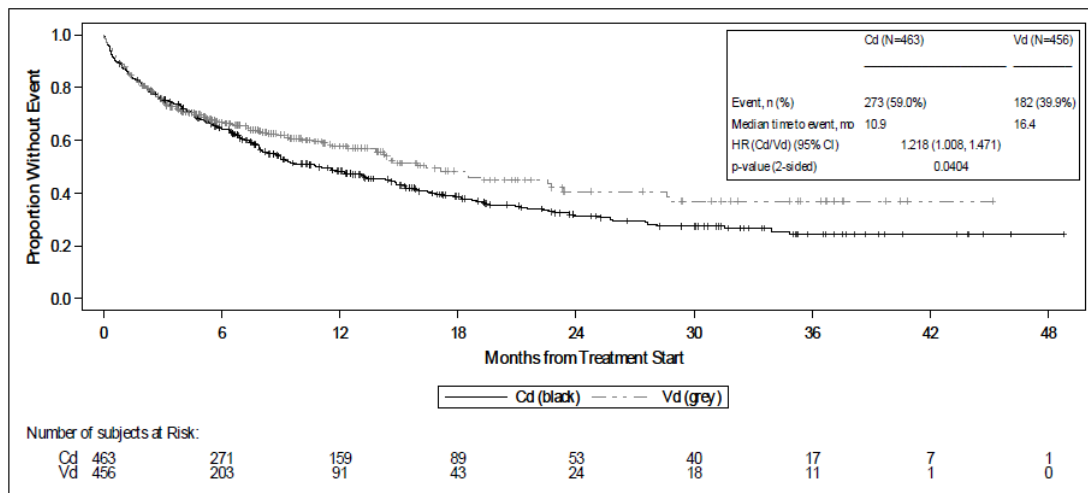


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (2. Datenschnitt 03.01.2017)

Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie ENDEAVOR)

Tabelle 24: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Dexamethason N = 463	Bortezomib + Dexamethason N = 456
ENDEAVOR		
Gesamtrate UE	457 (98,7)	451 (98,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	366 (79,0)	312 (68,4)
Infektion der oberen Atemwege	119 (25,7)	83 (18,2)
Bronchitis	108 (23,3)	48 (10,5)
Nasopharyngitis	81 (17,5)	61 (13,4)
Pneumonie	53 (11,4)	53 (11,6)
Atemwegsinfektion	51 (11,0)	32 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	360 (77,8)	305 (66,9)
Fieber	150 (32,4)	70 (15,4)
Ermüderung	149 (32,2)	140 (30,7)
Oedem peripher	116 (25,1)	87 (19,1)
Asthenie	107 (23,1)	79 (17,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	292 (63,1)	298 (65,4)
Diarrhoe	168 (36,3)	185 (40,6)
Uebelkeit	109 (23,5)	91 (20,0)
Erbrechen	77 (16,6)	45 (9,9)
Obstipation	75 (16,2)	127 (27,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	287 (62,0)	171 (37,5)
Dyspnoe	149 (32,2)	62 (13,6)
Husten	128 (27,6)	72 (15,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	279 (60,3)	234 (51,3)
Rueckenschmerzen	107 (23,1)	81 (17,8)
Muskelspasmen	92 (19,9)	28 (6,1)
Arthralgie	60 (13,0)	52 (11,4)
Knochenschmerzen	55 (11,9)	40 (8,8)
Schmerz in einer Extremität	55 (11,9)	50 (11,0)
Muskelschwäche	44 (9,5)	47 (10,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	254 (54,9)	195 (42,8)
Anämie	197 (42,5)	129 (28,3)
Thrombozytopenie	100 (21,6)	84 (18,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Dexamethason N = 463	Bortezomib + Dexamethason N = 456
SOC^a		
PT^a		
ENDEAVOR		
Gesamtrate UE	457 (98,7)	451 (98,9)
Erkrankungen des Nervensystems	246 (53,1)	341 (74,8)
Kopfschmerz	95 (20,5)	49 (10,7)
periphere Neuropathie	49 (10,6)	130 (28,5)
Paraesthesie	43 (9,3)	76 (16,7)
Schwindelgefuehl	42 (9,1)	70 (15,4)
periphere sensorische Neuropathie	29 (6,3)	70 (15,4)
Neuralgie	12 (2,6)	72 (15,8)
Gefaesserkrankungen	235 (50,8)	122 (26,8)
Hypertonie	149 (32,2)	45 (9,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	227 (49,0)	197 (43,2)
Hypokaliaemie	60 (13,0)	51 (11,2)
Hyperglykaemie	54 (11,7)	42 (9,2)
Appetit vermindert	50 (10,8)	62 (13,6)
Untersuchungen	216 (46,7)	154 (33,8)
Thrombozytenzahl vermindert	58 (12,5)	41 (9,0)
Kreatinin im Blut erhoehrt	53 (11,4)	28 (6,1)
Psychiatrische Erkrankungen	183 (39,5)	182 (39,9)
Schlaflosigkeit	125 (27,0)	122 (26,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	150 (32,4)	139 (30,5)
Augenerkrankungen	122 (26,3)	124 (27,2)
Herzerkrankungen	118 (25,5)	51 (11,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	111 (24,0)	71 (15,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	99 (21,4)	96 (21,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	49 (10,6)	40 (8,8)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Dexamethason N = 463	Bortezomib + Dexamethason N = 456
ENDEAVOR		
Gesamtrate SUE	273 (59,0)	182 (39,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	132 (28,5)	83 (18,2)
Pneumonie	39 (8,4)	42 (9,2)
Atemwegsinfektion	10 (2,2)	5 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	51 (11,0)	15 (3,3)
Dyspnoe	18 (3,9)	1 (0,2)
Lungenembolie	10 (2,2)	3 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (9,1)	20 (4,4)
Fieber	19 (4,1)	3 (0,7)
Herzerkrankungen	39 (8,4)	18 (3,9)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (5,0)	19 (4,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (4,5)	5 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (4,5)	11 (2,4)
Nierenversagen akut	11 (2,4)	7 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (4,3)	30 (6,6)
Diarrhoe	5 (1,1)	11 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (4,1)	10 (2,2)
Gefaesserkrankungen	17 (3,7)	12 (2,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (3,2)	9 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (2,8)	10 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (2,6)	14 (3,1)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Dexamethason N = 463	Bortezomib + Dexamethason N = 456
ENDEAVOR		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	377 (81,4)	324 (71,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	145 (31,3)	94 (20,6)
Pneumonie	42 (9,1)	39 (8,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	127 (27,4)	92 (20,2)
Anämie	76 (16,4)	46 (10,1)
Thrombozytopenie	41 (8,9)	43 (9,4)
Lymphopenie	22 (4,8)	14 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	96 (20,7)	72 (15,8)
Ermüdung	31 (6,7)	35 (7,7)
Asthenie	21 (4,5)	14 (3,1)
Fieber	14 (3,0)	3 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	86 (18,6)	62 (13,6)
Hyperglykämie	22 (4,8)	17 (3,7)
Hypophosphatämie	15 (3,2)	6 (1,3)
Hypokaliämie	11 (2,4)	17 (3,7)
Gefäßerkrankungen	85 (18,4)	32 (7,0)
Hypertonie	67 (14,5)	15 (3,3)
Untersuchungen	84 (18,1)	52 (11,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	29 (6,3)	9 (2,0)
Thrombozytenzahl vermindert	18 (3,9)	24 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	59 (12,7)	29 (6,4)
Dyspnoe	29 (6,3)	10 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (10,6)	68 (14,9)
Diarrhoe	18 (3,9)	39 (8,6)
Herzerkrankungen	46 (9,9)	23 (5,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	41 (8,9)	38 (8,3)
Rückenschmerzen	10 (2,2)	14 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (8,6)	76 (16,7)
periphere Neuropathie	6 (1,3)	28 (6,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	37 (8,0)	18 (3,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Dexamethason N = 463	Bortezomib + Dexamethason N = 456
ENDEAVOR		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	377 (81,4)	324 (71,1)
Psychiatrische Erkrankungen	27 (5,8)	23 (5,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (4,5)	6 (1,3)
Augenerkrankungen	15 (3,2)	13 (2,9)
SMQN^b		
periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 3)	11 (2,4)	44 (9,6)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: vom pU zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope); SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Dexamethason N = 463	Bortezomib + Dexamethason N = 456
ENDEAVOR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	116 (25,1)	99 (21,7)
Herzerkrankungen	25 (5,4)	4 (0,9)
Herzinsuffizienz	8 (1,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (3,9)	15 (3,3)
Asthenie	5 (1,1)	2 (0,4)
Ermuedung	2 (0,4)	6 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (3,5)	7 (1,5)
Dyspnoe	4 (0,9)	6 (1,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	14 (3,0)	8 (1,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,2)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,2)	46 (10,1)
Untersuchungen	6 (1,3)	7 (1,5)
Auswurfraction verkleinert	5 (1,1)	3 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	6 (1,3)	6 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,3)	2 (0,4)
Nierenversagen akut	5 (1,1)	2 (0,4)
Gefaesserkrankungen	6 (1,3)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,9)	15 (3,3)
Diarrhoe	1 (0,2)	6 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,9)	5 (1,1)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		