

IQWiG-Berichte – Nr. 560

**Carfilzomib
(multiples Myelom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-38
Version: 1.0
Stand: 13.11.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-38

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard F. Schlenk, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Miriam Luhn
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Carfilzomib, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT01080391

Keywords: Carfilzomib, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT01080391

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika der Studie ASPIRE	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	37
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	39
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	39
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B).....	39
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	39
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	40
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	42
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	42
2.7.2.3.2 Studienpool	44

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	44
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	45
2.7.2.4.3	Ergebnisse	47
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	54
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	54
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	55
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	56
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	56
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	56
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	56
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	56
3	Kosten der Therapie	57
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul B, Abschnitt 3.2).....	57
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	58
3.2.1	Behandlungsdauer	59
3.2.2	Verbrauch	59
3.2.3	Kosten.....	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60

3.2.6	Versorgungsanteile	61
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	62
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	62
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	63
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
5	Literatur	67
Anhang A – Charakterisierung der Studie ENDEAVOR		71
Anhang B – Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Studie ASPIRE).....		73
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie ASPIRE)		75
Anhang D – Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ASPIRE)		81
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Carfilzomib	3
Tabelle 3: Carfilzomib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Carfilzomib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	15
Tabelle 8: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung in der Studie ASPIRE.....	17
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	19
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	20
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	22
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	24
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	27
Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	31
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	33
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	34
Tabelle 19: Carfilzomib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	36
Tabelle 20: Carfilzomib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	62
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	64

Tabelle 23: Charakterisierung der Studie – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	71
Tabelle 24: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	72
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason, ergänzende Darstellung	73
Tabelle 26: Häufige UE (im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	75
Tabelle 27: Häufige SUE (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	77
Tabelle 28: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	79
Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	80

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 28.04.2017).. 81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunmodulierende Substanz
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal important Difference
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	objektive Ansprechrate
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
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)
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Carfilzomib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Carfilzomib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Carfilzomib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website

des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Carfilzomib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Carfilzomib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	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

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 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

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Damit folgt er grundsätzlich der Festlegung des G-BA. Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vom pU vorgelegten Studien ASPIRE und ENDEAVOR grundsätzlich relevant. Bei beiden Studien handelt es sich um noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studien, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens 1 und maximal 3 Vortherapien eingeschlossen wurden.

In die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Studie ASPIRE eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR werden nicht herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie ENDEAVOR

In der Studie ENDEAVOR wurde Carfilzomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen. Es wurden 464 Patientinnen und Patienten in den Carfilzomib-Arm und 465 in den Bortezomib-Arm randomisiert. Die Dosierung der eingesetzten Substanzen innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Zulassung von Carfilzomib bzw. Bortezomib.

Eignung der Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR für die Nutzenbewertung unklar

Bortezomib ist bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn sich die Patientinnen und Patienten bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. In der Studie ENDEAVOR hatten vor Studienbeginn ca. 58 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen ca. 42 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren.

Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, und zudem der pU diese Problematik im Dossier gar nicht adressiert, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Weitere Einschränkung hinsichtlich der Bortezomib-Anwendung

Gemäß Fachinformation 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. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über 8 Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib + Dexamethason möglich. Es liegen keine Informationen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Bortezomib-Gabe im eingesetzten Therapieregime vor.

Bewertung der Studie ASPIRE

In der Studie ASPIRE wurde eine Kombination aus Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen. Es wurden jeweils 396 vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom in den Carfilzomib-Arm und den Vergleichsarm randomisiert. Die Anwendung der Einzelsubstanzen im Carfilzomib-Arm erfolgte entsprechend der Fachinformation zu Carfilzomib. Im Vergleichsarm weicht die Dexamethason-Dosierung in der kombinierten Gabe mit Lenalidomid deutlich von der in der Fachinformation zu Lenalidomid für vorbehandelte Patientinnen und Patienten ab. Der spezifische Umgang mit diesem Sachverhalt wird nachfolgend beschrieben.

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

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ASPIRE

In der Studie ASPIRE wurde im Vergleichsarm eine von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierung angewendet. Inwiefern dieses abweichende Dosierungsschema sachgerecht ist, ist zumindest fraglich. In der Nutzenbewertung von Elotuzumab im gleichen Anwendungsgebiet lag in einer Studie (ELOQUENT 2) derselbe Sachverhalt vor, da dort im Vergleichsarm ebenfalls dasselbe von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosisschema eingesetzt wurde. Der G-BA hat diese Studie herangezogen, da er „in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund“ sehe, „der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen“. Mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab wird die Studie ASPIRE im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ASPIRE als hoch eingestuft. Dies ist in einer möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung begründet. Maßgeblich ist dies darauf zurückzuführen, dass der pU mit dem Dossier nur Auswertungen zu ausgewählten Subskalen der in der Studie vollständig erhobenen Fragebögen 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) vorgelegt hat.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird entsprechend für alle Endpunkte ebenfalls als hoch eingestuft.

Nicht verwertbare Daten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (SUE und schwere UE)

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Der pU hat mit dem Dossier nur Auswertungen zu ausgewählten Subskalen der in der Studie vollständig erhobenen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 vorgelegt. Diese werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da eine ergebnisabhängige Berichterstattung möglich ist. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und spezifische UE liegen ebenfalls keine verwertbaren Analysen vor, da die vom pU vorgelegten Analysen die unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern in der Studie ASPIRE zwischen den Studienarmen (Carfilzomib-Arm: 88 Wochen; Vergleichsarm: 57 Wochen) nicht adäquat berücksichtigen.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; für ältere Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Wie oben beschrieben, liegen für diese Endpunkte keine verwertbaren Daten vor.

Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich sowohl für den Abbruch mindestens 1 Studienmedikation als auch für den Abbruch der gesamten Studienmedikation kein statistisch signifikanter Unterschied 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 diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen – Spezifische UE

Der pU stellt verschiedene UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) dar. Da die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten bei der vorliegenden Datenlage keine angemessenen Auswertungen darstellen und der pU darüber hinaus keine vollständige Übersicht aller UE auf SOC- und PT-Ebene vorlegt, ist die Auswahl spezifischer UE nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau der verwertbaren Daten ergibt sich für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ein positiver Effekt. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Diesem positiven Effekt stehen ausgeprägte Unsicherheiten in den anderen Endpunktkategorien gegenüber. Der pU hat mit dem Dossier zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität nur selektiv Daten eingereicht. Eine adäquate Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht. Aufgrund des möglichen Vorliegens einer ergebnisabhängigen Berichterstattung sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten insgesamt nicht interpretierbar. Damit können aus der Studie ASPIRE maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen hat der pU keine angemessenen Auswertungen für SUE und schwere UE vorgelegt, eine Einschätzung ist daher für diese Endpunktkategorie nicht möglich. Ein höherer Schaden von Carfilzomib insbesondere in Anbetracht der jeweils höheren Ereignisraten für SUE und schwere UE unter Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ist möglich.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren führen die vorliegenden Unwägbarkeiten insgesamt nicht dazu, den beträchtlichen Überlebensvorteil von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gänzlich infrage zu stellen. Vor dem Hintergrund der Nichtinterpretierbarkeit des Nebenwirkungsprofils wird das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch als nicht quantifizierbar eingestuft. Damit ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre liegt kein Überlebensvorteil vor. Insgesamt ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Allerdings ist für diese Altersgruppe ein höherer Schaden von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason insbesondere hinsichtlich UE möglich.

Für die Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason liegen keine verwertbaren Daten vor.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib.

Tabelle 3: 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: ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt ^d in Kombination mit Dexamethason: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
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. d: ein höherer Schaden insbesondere bei UE ist möglich G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht von den Ergebnissen der Bewertungen des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason) ebenso wie des neuen Anwendungsgebiets 2016 (Carfilzomib + Dexamethason) ab. Dort hatte der G-BA für die Kombination Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet. Dieser beruhte auf den damals noch ausstehenden finalen Analysen zum Gesamtüberleben, weshalb der Beschluss bis zum 31.12.2017 befristet wurde. Für die Kombination Carfilzomib + Dexamethason hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Bei diesen Bewertungen galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Carfilzomib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	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
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 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		

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Damit folgt er grundsätzlich der Festlegung des G-BA. Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Carfilzomib (Stand zum 23.05.2017)
- bibliografische Recherche zu Carfilzomib (letzte Suche am 23.05.2017)
- Suche in Studienregistern zu Carfilzomib (letzte Suche am 23.05.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Carfilzomib (letzte Suche am 25.08.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Für die Nutzenbewertung sind die in der folgenden Tabelle 5 gelisteten Studien relevant.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason			
ASPIRE	ja	ja	nein
Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason			
ENDEAVOR	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

In der Studie ASPIRE wird eine Kombination aus Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen. Die Studie ENDEAVOR vergleicht die Kombination aus Carfilzomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason. Für die Nutzenbewertung sind die beiden vorgelegten Studien grundsätzlich relevant. Der Studienpool stimmt somit mit dem des pU überein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung können die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR jedoch nicht herangezogen werden. Dies wird im Folgenden begründet.

Beschreibung der Studie ENDEAVOR

Die Studie ENDEAVOR [3-9] 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. Insgesamt 929 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert, davon 464 in den Carfilzomib-Arm und 465 in den Bortezomib-Arm. Die Dosierung der eingesetzten Substanzen innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Zulassung von Carfilzomib [10] bzw. Bortezomib [11].

Weitere Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studie ENDEAVOR sind in Anhang A dargestellt.

Eignung der Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR für die Nutzenbewertung unklar

Bortezomib ist bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn sich die Patientinnen und Patienten bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind [11]. In der Studie ENDEAVOR hatten vor Studienbeginn ca. 58 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen ca. 42 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren:

- Eine vorangegangene Stammzelltransplantation oder Nichteignung hierfür war kein Kriterium für einen Einschluss in die Studie ENDEAVOR.
- Gründe für die Nichteignung der Patientinnen und Patienten für eine Stammzelltransplantation legt der pU nicht dar. Vielmehr äußert sich der pU im Dossier überhaupt nicht zu dieser Problematik, obwohl die Einschränkung der Patientenpopulation bezüglich der Stammzelltransplantation in der Fachinformation zu Bortezomib eindeutig beschrieben ist [11].
- Der pU legt im Dossier keine ausreichenden Subgruppenanalysen für das Merkmal vorangegangene Stammzelltransplantation vor. Eine Bewertung der Teilpopulation, die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten hat und somit von der Zulassung von Bortezomib umfasst ist, ist damit nicht möglich. Auch sind somit keine Charakteristika der Patientinnen und Patienten, die bisher noch keine Stammzelltransplantation bekommen haben, vorhanden. Solche Informationen hätten möglicherweise eine Einschätzung zur Nichteignung für eine solche Therapie erlaubt.

Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, und zudem der pU diese Problematik im Dossier gar nicht adressiert, werden die vom pU

vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie ENDEAVOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Weitere Einschränkung hinsichtlich der Bortezomib-Anwendung

Gemäß Fachinformation [11] 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. In der Studie ENDEAVOR war allerdings auch über 8 Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib + Dexamethason möglich. Die Therapie wurde aufgrund von Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Entscheidung des Arztes, Tod oder Rücknahme der Einverständniserklärung beendet. Zwar lag im Bortezomib-Arm die mediane Anzahl bei 8 Zyklen, allerdings befand sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts in Zyklus 12 mit 154 von 456 (33,8 %) Patientinnen und Patienten der Safety-Population noch ein relevanter Anteil unter Therapie mit Bortezomib.

Der pU beschreibt, dass für eine Erhöhung der Wirksamkeit der Therapieregime und für die Vergleichbarkeit beider Studienarme beide Regime bis zur Progression, zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Tod gegeben wurden. Zudem führt der pU verschiedene Studien [12-16] an, die diese Vorgabe für Bortezomib + Dexamethason unterstützen sollen. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Weiterhin vergleicht keine der vom pU angeführten Publikationen eine über die maximale Anzahl an Behandlungszyklen hinausgehende Therapie von Bortezomib + Dexamethason mit der zulassungskonformen Gabe. Es können somit keine Aussagen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Bortezomib-Gabe abgeleitet werden und es bleibt unklar, ob eine solche Behandlung mit Bortezomib die Studienergebnisse zugunsten von Carfilzomib verzerrt.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, erlauben damit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie ASPIRE herangezogen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie ASPIRE.

2.3.2 Studiencharakteristika der Studie ASPIRE

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie ASPIRE zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASPIRE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom mit 1–3 Vortherapien, dokumentiertem Rezidiv oder Krankheitsprogression während oder nach einer Vorbehandlung ^b und ECOG-PS 0-2	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (N = 396) Lenalidomid + Dexamethason (N = 396)	Screening: ≤ 21 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität (für Carfilzomib maximal 18 Zyklen) Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienende oder Rücknahme der Einverständniserklärung	129 Studienzentren in Europa, Israel, Kanada, Russland, USA 07/2010–laufend 1. Datenschnitt: 16.06.2014 2. Datenschnitt: 28.04.2017	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Einschluss von Patienten mit Refraktärität auf die letzte Therapielinie erlaubt</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
ASPIRE	<p>Carfilzomib</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 20 mg/m² Körperoberfläche i. v. an den Tagen 1, 2 und 27 mg/m² i. v. an den Tagen 8, 9, 15, 16; ▪ Zyklen 2–12: 27 mg/m² i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16; ▪ Zyklen 13–18: 27 mg/m² i. v. an den Tagen 1, 2, 15, 16 <p>+</p> <p>Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus^a</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg/Tag oral oder i. v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus^a</p> <p>Zykluslänge: 28 Tage</p>	<p>Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg/Tag oral oder i. v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus</p> <p>Zykluslänge: 28 Tage</p>
Dosisanpassungen:		
<p>Carfilzomib: gemäß Fachinformation möglich, zusätzlich Dosisreduktion auf 11 mg/m² erlaubt</p> <p>Lenalidomid: gemäß Fachinformation erlaubt</p> <p>Dexamethason: Dosisreduktion oder Abbruch bei Toxizität erlaubt</p>		
Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Vorbehandlung mit Lenalidomid + Dexamethason war nur bei Erfüllung der folgenden Kriterien erlaubt: keine Progression innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung; keine Progression während der letzten vorangegangenen Therapie. ▪ Eine Vorbehandlung mit Bortezomib (allein oder im Rahmen einer Kombinationstherapie) war nur erlaubt, wenn während der Behandlung keine Progression auftrat. ▪ nicht erlaubt: Carfilzomib; Chemotherapie innerhalb 6 Wochen vor Randomisierung; Bestrahlung an multiplen Stellen; Kortikosteroide mit Dosierung äquivalent zu > 4 mg/Tag Dexamethason 		
Begleitbehandlung erforderlich:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciprofloxacin^b 500 mg/Tag oral in Zyklus 1 ▪ Valacyclovir^b 500 mg/Tag oral ▪ Lansoprazol^b 15 mg/Tag oral ▪ Thromboseprophylaxe, z. B. Acetylsalicylsäure in der jeweiligen Standarddosierung ▪ Patientinnen und Patienten mit tiefer Venenthrombose in der Vergangenheit: Warfarin oder niedermolekulares Heparin 		
nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere Krebstherapie ▪ Kortikosteroide zur Anwendung bei nicht malignen Erkrankungen 		
<p>a: nach Zyklus 18 weitere Gabe ohne Carfilzomib: nach Entscheidung des Arztes auch Gabe vergleichbarer Antibiotika wie Fluorchinolon oder Amoxicillin möglich</p> <p>b: oder vergleichbare Substanz</p> <p>i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Bei der Studie ASPIRE handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom, die mindestens 1 und maximal 3 Vortherapien erhalten haben, eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status 0, 1 oder 2 aufweisen und durften nicht progredient unter einer vorangegangenen Bortezomib-Therapie und/oder einer Lenalidomid-Therapie gewesen sein, sofern diese die letzte Therapielinie gewesen war. Therapierefraktäre Patientinnen und Patienten konnten dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die Refraktärität auf die letzte Therapielinie bezog. Für Patientinnen und Patienten mit mehr als 3 Vortherapien sowie Patientinnen und Patienten mit Refraktärität auf weiter zurückliegende Therapielinien liegen somit keine Daten vor.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Lenalidomid- und Bortezomib-Vortherapie (jeweils ja, nein) und β_2 -Mikroglobulinlevel ($< 2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l) randomisiert. Insgesamt wurden 792 Patientinnen und Patienten randomisiert, jeweils 396 Patientinnen und Patienten auf den Carfilzomib-Arm und den Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Anwendung der Einzelsubstanzen im Carfilzomib-Arm erfolgte entsprechend der Fachinformation zu Carfilzomib [10]. Bei einer Behandlung über 18 Zyklen hinaus wurde Carfilzomib abgesetzt, in nachfolgenden Zyklen wurden somit nur noch Lenalidomid und Dexamethason verabreicht. Im Vergleichsarm weicht die Dexamethason-Dosierung in der kombinierten Gabe mit Lenalidomid deutlich von der in der Fachinformation zu Lenalidomid [17] für vorbehandelte Patientinnen und Patienten Angegebenen ab. Der spezifische Umgang mit diesem Sachverhalt wird nachfolgend beschrieben.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität. Nach Abbruch der randomisierten Studienmedikation konnten in beiden Behandlungsarmen Folgetherapien gegeben werden. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob es Einschränkungen bezüglich der Folgetherapie gab. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (28.04.2017) lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie im Vergleichsarm bei 53,3 %, im Interventionsarm bei 46,0 %. 8 Patientinnen und Patienten (2,0 %) aus dem Vergleichsarm haben bis zu diesem Zeitpunkt eine Folgetherapie mit Carfilzomib begonnen.

Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ASPIRE

Das in der Studie ASPIRE verwendete Dosierungsschema von Dexamethason weicht im Vergleichsarm von den Angaben der Fachinformation von Lenalidomid [17] ab, in der das zugelassene Dosierungsschema des Kombinationspartners Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben ist. Tabelle 8 stellt die Dosierung von Dexamethason gemäß Zulassung der eingesetzten Dosierung im Vergleichsarm der Studie ASPIRE gegenüber.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung in der Studie ASPIRE

Dexamethason-Dosierung	Zyklus ^a 1–4			Ab Zyklus ^a 5				
Gemäß Zulassung [17] ^b	Zyklustag							
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20		
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–		
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	480 (pulsierte Gabe)			160 (pulsierte Gabe)				
Im Vergleichsarm der Studie ASPIRE	Zyklustag							
	1	8	15	22	1	8	15	22
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)				160 (nicht pulsierte Gabe)			
a: 28-Tage-Zyklus b: in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens 1 Vortherapie –: keine Dexamethason-Gabe								

Das in der Studie ASPIRE eingesetzte Dosierungsschema von Dexamethason weicht somit sowohl in der Dosis pro Zyklus als auch aufgrund der fehlenden pulsierten Gabe von dem in der Fachinformation von Lenalidomid beschriebenen Dosierungsschema ab [17]. Damit entspricht das Dosierungsschema von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ASPIRE nicht der Zulassung, da für diesen die Fachinformation von Lenalidomid maßgeblich ist.

Aus Sicht des pU bildet die in der Studie ASPIRE eingesetzte Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat ab und entspricht dem deutschen Versorgungsalltag. Der pU beruft sich hierbei auf die G-BA-Beschlüsse zu Elotuzumab [18,19] und zur Kombination Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason [20,21]. Darüber hinaus werde dies durch eine Studie unterstützt, die die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland untersucht hat: am häufigsten und konsistent über alle Zyklen hinweg werde bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason angewandt [22].

Inwiefern dieses abweichende Dosierungsschema sachgerecht ist, ist zumindest fraglich. Aus dem vom pU zitierten Beschluss zu Carfilzomib sowie der vorgelegten Studie geht nicht

hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom generell eine niedrigere Dexamethason-Dosierung anzuwenden sei.

In der für die Nutzenbewertung von Elotuzumab eingereichten Studie ELOQUENT 2 liegt derselbe Sachverhalt vor wie in der Studie ASPIRE. Auch in dieser Studie wurde im Vergleichsarm das in Tabelle 8 beschriebene, von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosisschema eingesetzt. Der G-BA hatte die Studie dennoch zur Nutzenbewertung herangezogen. Als Begründung führt der G-BA in den Tragenden Gründen [19] zum Beschluss an, dass die in der Fachinformation zu Lenalidomid vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet werde. Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA „in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen“ [19]. Auf der anderen Seite weist der G-BA darauf hin, dass „soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, [...] daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden“ können [19].

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab die Konsequenz, dass die Studie ASPIRE trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

Datenschnitte

Für die Studie ASPIRE liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (16.06.2014): finale Analyse des primären Endpunkts PFS (geplant nach 526 Progressionsereignissen)
- 2. Datenschnitt (28.04.2017): finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (geplant nach 510 Todesfällen)

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Auswertungen zu beiden Datenschnitten vor. Für die Nutzenbewertung werden für diese Endpunkte jeweils die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 16.06.2014 vor. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass die für diese Endpunkte zugrunde liegenden Fragebögen (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]) nach dem 1. Datenschnitt nicht mehr ausgefüllt werden sollten. Aus diesem Grund werden für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ASPIRE	
Mortalität Gesamtüberleben	nach Therapieabbruch (außer wegen Progression): alle 3 Monate bis zur Progression für bis zu 1 Jahr, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder bis zum Tod; nach Progression: alle 3 Monate für bis zu 1 Jahr, danach alle 6 Monate bis zum Tod, Studienende oder Rücknahme der Einverständniserklärung
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer weiteren Myelom-Therapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer weiteren Myelom-Therapie
Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer weiteren Myelom-Therapie
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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

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) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
ASPIRE	N ^a = 396	N ^a = 396
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	41 / 59
ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	377 (95,2)	377 (95,2)
farbig	12 (3,0)	11 (2,8)
andere	7 (1,8) ^b	8 (2,1) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0	165 (41,7)	175 (44,2)
1	191 (48,2)	186 (47,0)
2	40 (10,1)	35 (8,8)
Myelomtyp, n (%)		
IgG	275 (69,4)	281 (71,0)
IgA	85 (21,5)	86 (21,7)
IgD	2 (0,5)	1 (0,3)
IgE	0 (0)	1 (0,3)
IgG IgA	1 (0,3)	0 (0)
nicht detektiert	33 (8,3)	27 (6,8)
ISS-Stadium bei Erstdiagnose, n (%)		
I	64 (16,2)	74 (18,7)
II	99 (25,0)	94 (23,7)
III	185 (46,7)	161 (40,7)
unbekannt	48 (12,1)	67 (16,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Minimum, Maximum]	3,0 [0,4; 19,7]	3,2 [0,5; 27,3]
Vortherapien, n (%) ^d		
systemische Therapie	396 (100,0)	396 (100,0)
Stammzelltherapie	217 (54,8)	229 (57,8)
Bestrahlung	79 (19,9)	90 (22,7)
Bortezomib	261 (65,9)	260 (65,7)
IMiD	233 (58,8)	229 (57,8)
Bortezomib im letzten Regime vor Randomisierung	194 (49,0)	174 (43,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
ASPIRE	N ^a = 396	N ^a = 396
Anzahl Vortherapien ^e		
1	184 (46,5)	157 (39,6)
2	120 (30,3)	139 (35,1)
3	91 (23,0)	99 (25,0)
4	1 (0,3)	1 (0,3)
Therapieabbruch, n (%)	274 (69,2)	303 (76,5)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b: eigene Berechnung aus „andere“ (6 Patientinnen und Patienten) und Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islander (1 Patientin bzw. Patient) c: eigene Berechnung aus „andere“ (4 Patientinnen und Patienten), Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islander (3 Patientinnen und Patienten) und American Indian or Alaska Native (1 Patientin bzw. Patient) d: Mehrfachnennung möglich 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 Behandlungsarmen der Studie ASPIRE sind überwiegend vergleichbar. So waren die Patientinnen und Patienten vorwiegend weiß und im Mittel 63 bzw. 65 Jahre alt. Etwa 43 % der Patientinnen und Patienten wiesen bei Erstdiagnose bereits das internationale Staging-System (ISS)-Stadium III auf. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss eine systemische Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms erhalten, der Anteil an Bortezomib und einer immunmodulierenden Substanz (IMiD) als Bestandteil einer Vortherapie war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
Studie ASPIRE	N = 392	N = 389
Behandlungsdauer [Wochen]		
Datenschnitt 16.06.2014		
Gesamt ^a , Median [Min; Max]	88 [1; 185]	57 [1; 201]
Carfilzomib, Median [Min; Max]	72 [1; 93]	-
Lenalidomid, Median [Min; Max]	85 [0,1; 185]	57 [0,4; 201]
Dexamethason, Median [Min; Max]	80 [1; 178]	49 [1; 201]
Datenschnitt 28.04.2017		
Gesamt ^a , Median [Min; Max]	88 [1; 334]	57 [1; 324]
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Gesamtüberleben, Median [95 %-KI] ^b		
Datenschnitt 16.06.2014	140,4 [137,8; 144,4] ^c	137,0 [133,9; 141,3] ^c
Datenschnitt 28.04.2017	291,8 [k. A.]	291,8 [k. A.]
Morbidität ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität ^d , Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Definition der dargestellten Behandlungsdauer unklar, da diskrepant zu Einzelsubstanzen b: ITT-Population: N = 396 in beiden Studienarmen c: eigene Berechnung d: erhoben über die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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 vom pU angegebene mediane Behandlungsdauer war in der Studie ASPIRE im Carfilzomib-Arm mit 88 Wochen deutlich länger als im Vergleichsarm mit 57 Wochen. Der Unterschied in den Behandlungsdauern ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen.

Zur Dauer der Beobachtung von Nebenwirkungen lagen keine Angaben vor. Da Nebenwirkungen allerdings bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation erfasst wurden (siehe Tabelle 9), ergeben sich unter Berücksichtigung der Angaben zur medianen Behandlungsdauer und unter Annahme einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit für UE für den Carfilzomib-Arm und Vergleichsarm jeweils eine mediane Beobachtungsdauer von ca. 92 Wochen und ca. 61 Wochen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: 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
			Patient	Behandelnde Personen			
ASPIRE	ja	ja	nein	nein	nein	ja	hoch

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ASPIRE als hoch eingestuft. Dies ist in einer möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung begründet. Maßgeblich ist dies darauf zurückzuführen, dass der pU mit dem Dossier nur Auswertungen zu ausgewählten Subskalen der in der Studie vollständig erhobenen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20
- 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [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 heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Endpunkte					
	Gesamtüberleben	Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
ASPIRE	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^b	ja	nein ^b
a: Daten vom pU nicht vollständig vorgelegt, siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung b: keine verwertbaren Analysen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: 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	H	H ^a	– ^b	– ^b	– ^c	H ^{a,d}	– ^c
a: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene b: Daten vom pU nicht vollständig vorgelegt, siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung c: keine verwertbaren Analysen vorhanden, siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird basierend auf dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe Abschnitt 2.3.2) als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Der pU hat mit dem Dossier nur Auswertungen zu ausgewählten Subskalen der in der Studie ASPIRE vollständig erhobenen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 vorgelegt. Diese werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da eine ergebnisabhängige Berichterstattung möglich ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte zur Bewertung heranzieht und für diese ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und spezifische UE liegen ebenfalls keine verwertbaren Analysen vor, da die vom pU präsentierten Analysen die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in der Studie ASPIRE zwischen den Studienarmen nicht adäquat berücksichtigen. Dies wird detailliert in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird aufgrund des hohen

Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Nebenwirkungsendpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial ableitet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten 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 zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, im Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und 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 Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASPIRE					
Mortalität (2. Datenschnitt 28.04.2017)					
Gesamtüberleben	396	48,3 [42,4; 52,8] 246 (62,1)	396	40,4 [33,6; 44,4] 267 (67,4)	0,794 [0,667; 0,945] 0,009 ^b
Morbidität (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	Daten für Symptomatik nicht vollständig vorgelegt ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20	Daten für gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig vorgelegt ^c				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	392	k. A. 384 (98,0)	389	k. A. 381 (97,9)	-
SUE	392	k. A. 257 (65,6)	389	k. A. 221 (56,8)	k. A.
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	392	k. A. 341 (87,0)	389	k. A. 323 (83,0)	k. A.
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 ^d
≥ 1 Studienmedikation	392	k. A. 131 (33,4)	389	k. A. 117 (30,1)	RR: 1,11 [0,90; 1,37]; 0,370 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

<p>a: sofern nicht anders angegeben b: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und β_2-Mikroglobulin ($< 2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l) c: Der pU hat trotz vollständiger Erhebung der Instrumente in der Studie ASPIRE im Dossier nur Auswertungen ausgewählter Subskalen vorgelegt. d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23]) 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 einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, 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 + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus diesem Grund wird eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und für ältere Patientinnen und Patienten durchgeführt. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; für ältere Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt keine Subgruppenergebnisse betrachtet und basierend auf den Auswertungen zur Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen von Carfilzomib ableitet.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 sowie des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pU legt im Modul 4 A allerdings nur Ergebnisse zu den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz des EORTC QLQ-C30 vor,

Angaben zu den Symptomskalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö und Obstipation fehlen. Zum EORTC QLQ-MY20 stellt der pU in Modul 4 A die Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung dar.

Zu den ausgewählten Symptomskalen legt der pU Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über eine Minimal important Difference (MID) von mindestens 10 Punkten, vor.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den ausgewählten Symptomskalen beider Fragebögen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Da die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 in der Studie ASPIRE vollständig erhoben wurden, ist auch eine vollständige Darstellung aller Skalen im Dossier möglich und sinnvoll. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist möglich (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Die Einzelergebnisse zu den Symptomskalen der verwendeten Fragebögen sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Ergänzungstools EORTC QLQ-MY20 erhoben. Wie zu dem Endpunkt Symptomatik beschrieben, legt der pU auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen nur zu ausgewählten Skalen vor: so stellt er in Modul 4 A die Funktionsskalen körperliche Funktion und Rollenfunktion sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 dar. Die 3 Funktionsskalen emotionale, soziale und kognitive Funktion fehlen. Die 2 Funktionsskalen Zukunftsperspektiven und Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 legt der pU ebenfalls nicht vor.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu ausgewählten Skalen beider Fragebögen werden analog zum Endpunkt Symptomatik für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Begründet ist dies analog zum Endpunkt Symptomatik in der selektiven Darstellung einzelner Skalen trotz vollumfassender Erhebung der eingesetzten Fragebögen. Zusätzlich ist für eine hinreichende Erfassung des multidimensionalen Konstrukts gesundheitsbezogene Lebensqualität die Erfassung aller Domänen (körperlich, psychisch, sozial) und nicht nur einer Auswahl dieser erforderlich. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Die Einzelergebnisse zu den Funktionsskalen der verwendeten Fragebögen sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Nebenwirkungen

SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Der pU hat für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keine verwertbaren Analysen vorgelegt: die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten stellen bei der vorliegenden Datenlage keine angemessenen Auswertungen dar (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.4.2). 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.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dass dieser auf Basis der vorgelegten Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten keinen zusätzlichen Schaden durch Carfilzomib ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich sowohl für den Abbruch mindestens 1 Studienmedikation als auch für den Abbruch der gesamten Studienmedikation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. 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 diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der allerdings abweichend zur vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten heranzieht.

Spezifische UE

Der pU stellt verschiedene UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) dar. Da die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten bei der vorliegenden Datenlage keine angemessenen Auswertungen darstellen (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.4.2) und der pU darüber hinaus keine vollständige Übersicht aller UE auf SOC- und PT-Ebene vorlegt, ist die Auswahl spezifischer UE nicht möglich.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Ethnische Herkunft (weiß, schwarz, andere)
- Internationales Staging System (ISS)-Krankheitsstadium (I, II, III, unbekannt)
- Anzahl Vortherapien (1, 2, 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.

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

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Studie ASPIRE						
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 28.04.2017)						
Alter						
< 65 Jahre	211	55,6 [47,8; 69,0] 115 (54,5)	188	38,2 [31,8, 47,8] 122 (64,9)	0,68 [0,52; 0,87]	0,003 ^a
≥ 65 Jahre	185	36,6 [31,8; 47,2] 131 (70,8)	208	41,2 [30,9; 46,4] 145 (69,7)	0,96 [0,76; 1,22]	0,707
Gesamt					Interaktion:	0,048
a: eigene Berechnung; 2-seitiger p-Wert basierend auf dem nicht stratifizierten Log-Rank-Test EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren wird kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Für ältere Patientinnen und Patienten ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	Median: 55,6 vs. 38,2 Monate HR: 0,68 [0,52; 0,87]; p = 0,003 ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	Median: 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	Daten für Symptomatik nicht vollständig vorgelegt ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur Verschlechterung		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung	Daten für gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig vorgelegt ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur Verschlechterung		
Nebenwirkungen		
SUE	keine verwertbaren Analysen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Analysen	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 ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 1 Studienmedikation	Ereignisanteil: 33,4 % vs. 30,1 % RR: 1,11 [0,90; 1,37]; p = 0,370 ^e	

(Fortsetzung)

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

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung; 2-seitiger p-Wert basierend auf dem nicht stratifizierten Log-Rank-Test d: Der pU hat trotz vollständiger Erhebung der Instrumente im Dossier nur Auswertungen ausgewählter Subskalen vorgelegt. e: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23]) 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 Module 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

2.5.2 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 + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: □ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	-
Zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität hat der pU Ergebnisse nicht vollständig vorgelegt; die eingereichten Auswertungen zu den einzelnen Nebenwirkungsendpunkten waren nicht adäquat.	
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

In der Gesamtschau der verwertbaren Daten ergibt sich für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ein positiver Effekt. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Diesem positiven Effekt stehen ausgeprägte Unsicherheiten in den anderen Endpunktkategorien gegenüber. Der pU hat mit dem Dossier zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität nur selektiv Daten eingereicht. Eine adäquate Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht (siehe Abschnitt 2.4.3). Aufgrund des möglichen Vorliegens einer ergebnisabhängigen Berichterstattung sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten insgesamt nicht interpretierbar. Damit können aus der Studie ASPIRE maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen hat der pU keine angemessenen Auswertungen für SUE und schwere UE vorgelegt, eine Einschätzung ist daher für diese Endpunktkategorie nicht möglich. Ein höherer Schaden von Carfilzomib ist insbesondere in Anbetracht der jeweils höheren Ereignisraten für SUE und schwere UE unter Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason möglich.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren führen die vorliegenden Unwägbarkeiten insgesamt nicht dazu, den beträchtlichen Überlebensvorteil von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason gänzlich infrage zu stellen. Vor dem Hintergrund der Nichtinterpretierbarkeit des Nebenwirkungsprofils wird das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch als nicht quantifizierbar eingestuft. Damit ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre liegt kein Überlebensvorteil vor. Insgesamt ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Allerdings ist für diese Altersgruppe ein höherer Schaden von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason insbesondere hinsichtlich UE möglich.

Für die Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason liegen keine verwertbaren Daten vor.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt in Kombination mit Dexamethason: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>c: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein.</p> <p>d: ein höherer Schaden insbesondere bei UE ist möglich</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der sowohl für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason als auch für Carfilzomib + Dexamethason einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht von den Ergebnissen der Bewertungen des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason) ebenso wie des neuen Anwendungsgebiets 2016 (Carfilzomib + Dexamethason) ab. Dort hatte der G-BA für die Kombination Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet. Dieser beruhte auf den damals noch ausstehenden finalen Analysen zum Gesamtüberleben, weshalb der Beschluss bis zum 31.12.2017 befristet wurde [20,21]. Für die Kombination Carfilzomib + Dexamethason hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Bei diesen Bewertungen galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ASPIRE

Amgen. A randomized, multicenter, phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed multiple myeloma: study PX-171-009; clinical study protocol amendment 4 [unveröffentlicht]. 2011.

Amgen. A randomized, multicenter, phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed multiple myeloma: study PX-171-009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Amgen. A randomized, multicenter, phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed multiple myeloma: study PX-171-009; statistical analysis plan; version 4 [unveröffentlicht]. 2014.

Amgen. A randomized, multicenter, phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. Lenalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed multiple myeloma: study PX-171-009; Zusatzanalysen (Datenschnitt 28.04.2017) [unveröffentlicht]. 2017.

Amgen. Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma: full text view [online]. 02.07.2017 [Zugriff: 07.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391>.

Amgen. Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma: study results [online]. 02.07.2017 [Zugriff: 07.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01080391>.

Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 2017; 177(3): 404-413.

Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7(4): e554.

Onyx Therapeutics. 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. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000128-16.

Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R et al. Health-related quality of life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016; 34(32): 3921-3930.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 372(2): 142-152.

ENDEAVOR

Die Angaben zur Studie ENDEAVOR in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für die Kombination Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid + Dexamethason. Für die Kombination Carfilzomib + Dexamethason benennt der pU Bortezomib + Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU folgt damit grundsätzlich der Festlegung des G-BA, der für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festlegt:

- 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.

Allerdings stellt der pU nicht die aktuelle vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dar [25]. Statt der Kombination „Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason“ nennt der pU „Bortezomib als Monotherapie“ als Option. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU diese Therapieoption (Bortezomib als Monotherapie) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt hat.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU unterscheidet in seinem Dossier die Anwendungsgebiete A und B. Diese umfassen die folgenden Fragestellungen:

- Anwendungsgebiet A: Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason auf Basis der Daten der RCT ASPIRE
- Anwendungsgebiet B: Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Carfilzomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason auf Basis der Daten der RCT ENDEAVOR

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die beiden Kombinationen Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Carfilzomib + Dexamethason in einer Fragestellung bearbeitet, da beide Kombinationen für dieselbe Patientenpopulation angezeigt sind. Die Ableitung des Zusatznutzens von Carfilzomib erfolgt analog zum Vorgehen des pU getrennt nach Kombinationspartner.

Dass der pU seine Fragestellungen jeweils auf die Zulassungsstudien der beiden Carfilzomib-Kombinationstherapien (ASPIRE bzw. ENDEAVOR) einschränkt, ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich können auch weitere Studien als die Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung relevant sein. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies jedoch ohne weitere Konsequenz, da keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird grundsätzlich gefolgt. Allerdings benennt der pU nicht die vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Da die Studie ENDEAVOR (vom pU dargestellt in Modul 4 B) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen wird, wird diese nachfolgend nicht weiter kommentiert. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Kommentare entsprechend ausschließlich auf die Ausführungen des pU in Modul 4 A.

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU verweist in diesem Abschnitt auf die Bewertungsfragebögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. In Anhang 4-F sind die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu den Nebenwirkungen jeweils zusammen bewertet. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements [26] darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU charakterisiert die Patientenpopulation in der eingeschlossenen Studie ASPIRE gemäß folgender Kriterien: Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, zytogenetische Risikogruppen (Einteilung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]), Kreatinin-Clearance, β_2 -Mikroglobulinspiegel und Behandlungsverlauf (Vortherapie) des multiplen Myeloms.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung grundsätzlich ausreichend. Zusätzlich werden zur Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ASPIRE in der vorliegenden Nutzenbewertung ethnische Zugehörigkeit, Myelomtyp, ISS-Stadium bei Erstdiagnose, Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) und Therapie- und Studienabbrüche dargestellt. Die Vortherapien werden zudem umfassender als durch den pU umschrieben.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (PFS, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen [Gesamtansprechrate, Tiefe der Remission, Dauer der Remission], Symptomatik [gemäß EORTC QLQ-C30]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) und Sicherheit. Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Der pU identifiziert im Dossier für jede seiner Fragestellungen nur jeweils eine relevante Studie und verzichtet daher auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.3. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.4 die von ihm durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS sowie für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Da beide Endpunkte für die

Bewertung nicht relevant sind beziehungsweise nicht herangezogen werden, werden diese Sensitivitätsanalysen nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden die Subgruppenanalysen abweichend zu den Analysen zur Gesamtpopulation nicht anhand der Inzidenzdichteverhältnisse gerechnet, sondern mittels generalisierter linearer Modelle und dem Effektmaß Odds Ratio (OR). Eine Begründung für die unterschiedlichen Auswertungen gibt der pU nicht an. Beide Analysen sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (ca. 92 Wochen vs. ca. 61 Wochen) nicht angemessen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Daher werden bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UE keine Subgruppenanalysen zu den Nebenwirkungen berücksichtigt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE werden für vorgelegte Interaktions-p-Werte von $< 0,2$ in eigenen Berechnungen Interaktions-p-Werte für Vierfeldertafel-Daten anhand des relativen Risikos (RR) geschätzt. Ergeben diese eigenen Schätzungen $p < 0,05$ werden die aus den Vierfeldertafeln berechneten RR für die einzelnen Subgruppen dargestellt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers. Diese sind für die Module 4 A und 4 B identisch.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat bei den Suchstrategien in MEDLINE unter anderem nach Tierstudien gesucht und diese mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A1, Zeile 17-18). Dabei hat der pU den Begriff „rat?“ aufgenommen. Durch die Trunkierung werden neben Suchbegriffen wie „rat“ und „rats“ auch Begriffe wie „hazard rate“ oder „response rate“ gesucht und dadurch neben Tierstudien ggf. auch RCT ausgeschlossen. Die parallel dazu durchgeführte Suche nach Humanstudien behebt diesen Mangel nicht. So wird durch dieses Vorgehen die in der Studienliste des pU enthaltene FOCUS-Studie [27] nicht identifiziert.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategien im ICTRP Search Portal sind nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt worden. Der pU sucht nach dem Wirkstoff ausschließlich in der Advanced Search in dem Feld „Titel“. Eine Suche ausschließlich im Titel ist jedoch nicht sensitiv genug [28].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine weiteren relevanten Studien zu Carfilzomib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, die beiden RCT ASPIRE und ENDEAVOR ein. Dies entspricht grundsätzlich dem Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung. So wird die Studie ASPIRE trotz deutlich von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2). Die Studie ENDEAVOR ist grundsätzlich relevant, wird jedoch wegen des in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Sachverhalts nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die folgenden Kommentare beziehen sich analog zu Abschnitt 2.7.2.2 ausschließlich auf die Ausführungen des pU in Modul 4 A.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben zu Studiendesign und Patientenpopulation der Studie ASPIRE sind weitgehend ausreichend.

Dexamethason-Dosierung in der Studie ASPIRE

Das verwendete Dosisschema von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ASPIRE entspricht nicht dem zugelassenen Schema zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens 1 vorangegangenen Therapie. Dennoch wird Bezug nehmend auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Elotuzumab [18,19] die Studie ASPIRE für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Population

Die in der Studie ASPIRE untersuchte Population entspricht mit Einschränkungen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Carfilzomib für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 Vortherapie erhalten haben [10]. So sind Patientinnen und Patienten mit mehr als 3 vorangegangenen Therapien von der Population der Studie

ASPIRE nicht umfasst. Weiterhin wurden nur Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom eingeschlossen, nicht aber solche, die ausschließlich therapierefraktär waren (außer es handelte sich um die letzte Therapie). Entsprechend der Zulassung von Carfilzomib kämen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Carfilzomib infrage, die refraktär auf eine vorangegangene Therapie waren.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie ASPIRE aufgrund der Charakteristika der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. So seien die Patientencharakteristika mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar und zudem sei die Studie vorwiegend in Europa (70 %) durchgeführt worden mit 6,2 % der Studienzentren in Deutschland. Die aus Deutschland eingeschlossenen Studienteilnehmer seien gleichmäßig auf beide Behandlungsarme verteilt, Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten, lägen nicht vor.

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie ASPIRE als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU wird das Potenzial zur Verzerrung in der Studie ASPIRE als hoch eingestuft, da im Dossier zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistische Auswertungen nur zu einzelnen ausgewählten Subskalen dargestellt werden. Dies wird im Folgenden ausführlicher beschrieben.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 liegen für die Symptomatik Auswertungen zu den Subskalen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz vor. Auswertungen zu den Subskalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö und Obstipation fehlen. Für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 liegen mit Krankheitssymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung die Subskalen zur Symptomatik vollständig vor.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 Auswertungen zum globalen Gesundheitsstatus, zur körperlichen Funktion sowie zur Rollenfunktion vor. Angaben zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion fehlen. Für

den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 fehlen die Auswertungen zu den Subskalen Zukunftsperspektive und zur Körperwahrnehmung.

Die Auswahl der dargestellten Subskalen in Modul 4 A wird vom pU nicht begründet. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Auswahl der Subskalen im Amendment 3 zum Studienprotokoll vorgenommen wurde, eine angemessene Begründung für die Auswahl findet sich jedoch weder im Studienprotokoll noch im statistischen Analyseplan (SAP). Darüber hinaus wurde Amendment 3 erst nach Rekrutierungsende festgelegt. Eine deskriptive Auswertung war weiterhin für alle Subskalen vorgesehen.

Es ist unklar, warum der pU für das Dossier keine inferenzstatistischen Auswertungen zu allen Subskalen vorgelegt hat, obwohl die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 vollständig erhoben wurden und der pU ohnehin auch für die von ihm vorgelegten Subskalen post hoc eigene Berechnungen für das Dossier durchgeführt hat. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt hinzu, dass durch diese Auswahl nicht alle Domänen (körperlich, psychisch, sozial) abgedeckt sind, die zu einer Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität notwendig sind.

Eigene Berechnungen für die fehlenden Subskalen waren auf Basis der deskriptiven Auswertungen, die im Studienbericht vorliegen, nicht sinnvoll möglich.

Da eine ergebnisabhängige Berichterstattung aufgrund der selektiven Auswahl möglich ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit hoch bewertet. Hieraus folgend wird für diese Studie auch das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte (Gesamtüberleben, Abbruch wegen UE) als hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Da das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene aufgrund einer möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung mit hoch bewertet wird, gilt dies auch für diese Endpunkte. Zusätzlich trägt beim Endpunkt Abbruch wegen UE die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Nicht verwertbare Daten

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Abweichend vom pU werden die Daten zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen, da die Subskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 nicht vollständig berichtet sind. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Nebenwirkungen (SUE und schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)

Abweichend vom pU werden die Daten zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht verwertbar angesehen, Der pU leitet für alle Nebenwirkungsendpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial ab. Diese Einschätzung wird nicht geteilt.

Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) entfällt, da vom pU keine verwertbaren Analysen vorgelegt wurden. Entscheidend dafür sind die unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen der Studie und die dafür nicht angemessenen Auswertungen. Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten vor. Die Verwendung von Inzidenzdichten (also die Anzahl von Patienten mit Ereignis dividiert durch die Summe der Beobachtungszeiten) kommt theoretisch nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis angesehen werden. Für die Endpunkte schwere UE und SUE ist diese Voraussetzung jedoch aufgrund der Häufigkeit der Ereignisse nicht gegeben (Ereignisraten $> 50\%$). Des Weiteren gibt es einen großen Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (92 Wochen) und dem Kontrollarm (61 Wochen). In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, zu bevorzugen. Hierbei kommt in erster Linie das mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzte Hazard Ratio (HR) infrage. Zur angemessenen Einschätzung von Überlebenszeitanalysen ist auch die Darstellung der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven erforderlich.

Zwar können anhand der dargestellten Ereignisraten für die Endpunkte SUE und schwere UE RR geschätzt werden, allerdings könnten aufgrund der gerichteten Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur Endpunkte, die einen Vorteil von Carfilzomib zeigen, mit ausreichender Sicherheit interpretiert werden. Da deshalb nur selektiv einzelne Endpunkte zu den Nebenwirkungen bewertet werden können und eine Abwägung positiver und negativer Effekte nicht möglich ist, stellt dies kein adäquates Vorgehen dar.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie ASPIRE war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie ASPIRE und operationalisiert als die Zeit ab Randomisierung zur Krankheitsprogression gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [29] oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Der pU sieht den Endpunkt PFS als patientenrelevant an. Er begründet die Patientenrelevanz damit, dass eine Krankheitsprogression mit einer Verschlechterung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer verminderten Lebenserwartung verbunden sei. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zwar beschreibt der pU potenzielle Auswirkungen der einzelnen, größtenteils auf Laborparametern beruhenden IMWG-Kriterien auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beschreibt allerdings auch, dass die Erfüllung eines oder mehrerer IMWG-Kriterien nicht zwangsläufig mit Symptomen oder Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. So führt der pU beispielsweise an, dass ein Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin nicht zwangsläufig eine Schmerzsymptomatik hervorruft und dass auch ein asymptomatischer Anstieg möglich ist. Die Patientenrelevanz des PFS ist somit nicht unmittelbar gegeben. Das PFS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung allenfalls als Surrogat unklarer Validität eingestuft. Da der pU das PFS nicht als Surrogatendpunkt ansieht, legt er keine Validierungsstudien vor.

Zudem werden die vom pU angeführte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie ASPIRE bereits über den krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie das myelomspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-MY20 erfasst.

- Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie: nicht eingeschlossen

Der pU sieht den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie als patientenrelevant an, da eine möglichst lange symptomfreie Zeit bis zum Beginn einer neuen Myelom-Therapie mit assoziierten Nebenwirkungen für die Patientinnen und Patienten ein wichtiges Therapieziel darstelle. Darüber hinaus bedeutet aus Sicht des pU der Beginn einer neuen Therapie eine psychische Belastung.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie zielt primär auf Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Patientinnen und Patienten ab. Diese sind in der Studie ASPIRE erhoben worden. Für eine angemessene

Bewertung von Symptomatik, Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen wäre es notwendig gewesen, diese über das Behandlungsende hinaus zu erheben.

- Tumoransprechen (Gesamtansprechrates [ORR], Tiefe der Remission, Dauer der Remission): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde der Endpunkt Tumoransprechen anhand der IMWG-Kriterien [29] bestimmt. Die vom pU postulierte Patientenrelevanz ergibt sich somit nicht unmittelbar. Zur Nichtberücksichtigung des Endpunkts gelten die zum PFS aufgeführten Argumente.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20): eingeschlossen, aber Daten vom pU nicht vollständig vorgelegt und daher nicht verwertbar

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des myelomspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [30]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU stellt im Dossier nur ausgewählte Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz) und Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus dar. Dieser Auswahl wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4). Die ausgewählten Symptomskalen des Instruments ordnet der pU der Morbidität zu, die ausgewählten Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-MY20 in der Studie angewendet. Das Instrument bildet mithilfe der Skalen Krankheitssymptome (6 Items), Nebenwirkungen der Therapie (10 Items), Körperwahrnehmung (1 Item) und Zukunftsperspektive (3 Items) die krankheitsspezifische Symptomatik und Probleme beim multiplen Myelom ab [31,32]. Die Items werden anhand von 4-stufigen Skalen (1 [gar nicht] bis 4 [sehr viel]) beantwortet, wobei niedrige Werte für einen besseren Zustand beziehungsweise weniger Nebenwirkungen stehen. Der pU präsentiert

in seinem Dossier Ergebnisse zu den Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie der Endpunktkategorie Morbidität und nicht der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Der pU stellt in seinem Dossier zu ausgewählten Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerz) und des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Therapie) Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung definiert über eine Minimal important Difference (MID) von mindestens 10 Punkten auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert dar.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den ausgewählten Symptomskalen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung möglich ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen, aber Daten vom pU nicht vollständig vorgelegt und daher nicht verwertbar.

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Beim myelomspezifischen Instrument EORTC QLQ-MY20 werden darüber hinaus zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Skalen Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive erfasst. Der pU legt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung definiert über eine MID von mindestens 10 Punkten auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert vor.

Der pU legt mit dem Dossier Ergebnisse zu den Funktionsskalen körperliche Funktion und Rollenfunktion sowie dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor. Auswertungen zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 stellt der pU nicht dar.

Die vom pU ausgewählten Skalen des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Zum einen ist das Vorgehen des pU – wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben – nicht nachvollziehbar und eine ereignisgesteuerte Berichterstattung ist möglich. Zum anderen ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt. Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinreichend erfassen zu können, sollen alle Domänen (körperlich, psychisch, sozial) in das Konstrukt einfließen. Der pU legt allerdings nur Ergebnisse zur sozialen und körperlichen Domäne vor. Die psychische Domäne wird vom pU nicht berücksichtigt. Hierdurch wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr adäquat abgebildet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE und schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : eingeschlossen, aber keine verwertbaren Analysen vorhanden

Die vom pU vorgelegten Analysen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten sind bei vorliegender Datenlage nicht verwertbar. Geeignete mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzte HR sowie entsprechende Kaplan-Meier-Kurven zur Einschätzung von Überlebenszeitanalysen legt der pU nicht vor. Eine ausführliche Kommentierung findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

- SUE CTCAE-Grad ≥ 3 : nicht eingeschlossen

Der Endpunkt SUE CTCAE-Grad ≥ 3 wird nicht eingeschlossen, da SUE CTCAE-Grad ≥ 3 bereits in der Operationalisierung des Endpunkts SUE enthalten sind.

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU schließt als Endpunkt UE ein, die zum dauerhaften Absetzen ≥ 1 Prüfpräparats der Studienmedikation führen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zusätzlich auch UE, die zum Abbruch der gesamten Studienmedikation führten, eingeschlossen.

- Tod innerhalb von ≤ 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation und UE, die zum Tode führten: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation sowie UE, die zum Tode führten, werden nicht eingeschlossen, da sie bereits in der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben enthalten sind.

Spezifische UE

Der pU schließt „UE von besonderem Interesse CTCAE-Grad ≥ 3 “ ein, die er auf Grundlage von Erfahrungen beim fortgeschrittenen multiplen Myelom, dem Einsatz von Proteasom-Inhibitoren, den bekannten Nebenwirkungen von Bortezomib und Lenalidomid sowie den Ergebnissen vorhergehender Carfilzomib-Studien a priori festgelegt habe. Diese lassen sich den folgenden Kategorien zuordnen:

- kardiale UE
- hämatologische UE
- hepatische UE
- Infektionen
- Neuropathien
- pulmonale UE
- renale UE
- maligne oder nicht spezifizierte Tumore
- thromboembolische UE

Darüber hinaus stellt er UE beziehungsweise SUE CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß PT dar, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer auftraten.

Der Auswahl des pU wird nicht gefolgt. Der pU beschränkt sich in seiner Auswahl der UE von besonderem Interesse auf UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Für UE, Abbruch wegen UE und SUE trifft er eine solche Auswahl nicht. Auch für die häufigen UE gemäß PT stellt er nur eine Auswahl dar, UE, SUE und Abbruch wegen UE fehlen, ebenso wie Auswertungen zu SOC. Somit ist die Auswahl des pU unvollständig.

Darüber hinaus hat der pU für keine der von ihm ausgewählten UE-Endpunkte verwertbare Analysen (HR, Kaplan-Meier-Kurven) vorgelegt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Insgesamt ist die Auswahl spezifischer UE auf Basis der vorliegenden Analysen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich.

Kommentare zu Ergebnissen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis einer stark eingeschränkten Datenbasis abgeleitet: Aussagen zu den Endpunktkategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind nicht möglich, da der pU nur Auswertungen zu ausgewählten Skalen der eingesetzten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 vorlegt, obwohl beide Instrumente vollständig erhoben wurden. Eine adäquate Begründung für sein Vorgehen liefert der pU nicht. Insbesondere für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die Berücksichtigung nur einzelner Domänen problematisch, da hierdurch das Gesamtkonstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mehr adäquat abgebildet wird. Aufgrund einer möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung werden die Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht herangezogen. Zudem sind die Ergebnisse der Nebenwirkungsendpunkte SUE und schwere UE wegen unterschiedlicher Beobachtungszeiten in beiden Studienarmen und fehlender adäquater Auswertungen durch den pU bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht interpretierbar.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionsterme in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 dar.

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen))
- Ethnische Herkunft (weiß, schwarz, andere)
- ISS-Krankheitsstadium (I, II, III, unbekannt)
- Anzahl Vortherapien (1, 2, 3)
- Bortezomib-Vorbehandlung (ja, nein)
- Lenalidomid-Vorbehandlung (ja, nein)

Alle Merkmale waren für den primären Endpunkt der Studie ASPIRE (PFS) sowie für Gesamtüberleben und ORR prädefiniert. Die Bortezomib- und Lenalidomid-Vorbehandlung waren darüber hinaus Stratifizierungsfaktor (neben dem β_2 -Mikroglobulinlevel, was in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht als relevantes Subgruppenmerkmal betrachtet wurde).

Der pU legt für alle in dieser Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuften Endpunkte (außer zu fehlenden Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) Subgruppenanalysen vor.

In Modul 4 A ergeben sich zu einigen Subgruppenanalysen nicht erklärbare Inkonsistenzen. Für einige Subgruppen unterscheiden sich die ausgewerteten Merkmalsausprägungen des pU je nach Endpunktkategorie. So unterscheidet der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5, beispielsweise für das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium (ISS) die Merkmalsausprägungen I, II, III und unbekannt für alle Endpunktkategorien. In Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2, ist in der Ergebnisdarstellung der Interaktionstests für die Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik die Merkmalsausprägung „unbekannt“ nicht enthalten. Das Dokument zu den Zusatzanalysen für die Interaktionstests wiederum weist auf eine dichotome Analyse hin (also der Analyse von nur 2 Ausprägungen). Es bleibt unklar, welche Interaktionstests der pU hierzu durchgeführt hat. Die Diskrepanzen sind auch anhand der vorliegenden Studienunterlagen nur teilweise nachvollziehbar. Auch hier liegen Inkonsistenzen hinsichtlich der Präspezifizierung und den endgültigen Auswertungen im Studienbericht vor.

Weiterhin bleibt unklar, warum der pU nicht für alle Endpunkte dieselben Subgruppenanalysen durchgeführt hat. So definiert der pU für das Subgruppenmerkmal „Alter“ für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, für die er

post hoc Subgruppenanalysen durchführt, andere Merkmalsausprägungen als solche zum Endpunkt Gesamtüberleben, für den Subgruppenanalysen prädefiniert waren (< 65 Jahre, 65 bis 74 Jahre, ≥ 75 Jahre vs. < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre).

Für das Merkmal Alter zeigt sich eine relevante Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dies führt zu einer separaten Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Carfilzomib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Carfilzomib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Carfilzomib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ASPIRE (Modul 4 A) und ENDEAVOR (Modul 4 B). Die Studie ENDEAVOR wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1). Daher beziehen sich die folgenden Ausführungen ausschließlich auf Modul 4 A.

Der pU verweist auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität der von ihm als patientenrelevant angesehenen Endpunkte der Studie ASPIRE. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen und Sicherheit sei eine hohe Ergebnissicherheit anzunehmen, für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität eine niedrige. Zudem verweist der pU auf die Validität der jeweils eingesetzten Messinstrumente zur Erfassung von Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Entgegen der Einschätzung des pU ist die Aussagekraft der Studie ASPIRE auf Basis der vorliegenden Daten eingeschränkt. Für die Endpunktkategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU lediglich ausgewählte Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 dargestellt. Eine adäquate Begründung für die selektive Darstellung trotz vollständiger Erhebung der Fragebögen liefert der pU nicht. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen hat der pU bei der vorliegenden Datenlage keine geeigneten Analysen vorgelegt. Eine ereignisgesteuerte Berichterstattung ist möglich. Dies führt dazu, dass die Ergebnissicherheit der Studie ASPIRE auf Studienebene herabgestuft wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Somit sind auch alle Endpunkte dieser Studie potenziell hoch verzerrt. In der Gesamtaussage ist maximal die Ableitung eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3) des Dossiers.

Der pU unterscheidet die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason beziehungsweise mit Dexamethason in 2 Fragestellungen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese jedoch in einer Fragestellung bearbeitet (siehe Abschnitt 2.2 und 2.7.2.1).

Der pU leitet für die von ihm unterschiedenen 2 Fragestellungen auf Basis der Studie ASPIRE (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason) bzw. ENDEAVOR (Carfilzomib + Dexamethason) für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, jeweils einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Für beide Studien stuft der pU die Ergebnissicherheit für alle von ihm als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte als Beleg ein.

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Studie ASPIRE begründet er das Ausmaß des Zusatznutzens mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in den von ihm als patientenrelevant eingestuften Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen sieht der pU im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kein höheres Schadensprofil durch Carfilzomib.

Zusätzlich sieht der pU in den Subgruppenanalysen keine Belege für eine Effektmodifikation.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Der pU hat für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason auf Basis der Studie ASPIRE selektiv Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorgelegt; die mit dem Dossier eingereichten Analysen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind nicht adäquat und mit Ausnahme von Abbruch wegen UE aufgrund der gegebenen Datenkonstellation nicht interpretierbar. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist möglich. Zudem zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation auf den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Subgruppenmerkmal Alter. Hiernach ergibt sich für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason eine nach Subgruppen getrennte Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren und für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen, den er auf Basis der Studie ENDEAVOR ableitet, wird nicht geteilt, da die vorliegenden Analysen der Studie nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.3.1).

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Carfilzomib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Carfilzomib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung multiples Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation von Carfilzomib aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben [10]. Carfilzomib kann entweder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason verabreicht werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom an einer größtmöglichen Auswahl an Behandlungsoptionen, um eine flexible und individuelle Therapie zu ermöglichen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU zieht zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation die Beschlüsse des G-BA zu Carfilzomib aus den Jahren 2016 und 2017 heran [21,33]. Entsprechend dieser Beschlüsse beziffert er die Spanne für die GKV-Zielpopulation mit 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus den Beschlüssen zu Carfilzomib des Jahres 2016 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) und des Jahres 2017 (Kombination mit Dexamethason allein) ist nachvollziehbar, da es sich beim vorliegenden Verfahren um eine Bewertung nach Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze und damit um dieselbe Zielpopulation handelt. Den Beschlüssen lagen die im ersten Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen des pU zugrunde [34]. Sowohl diese als auch etwas höhere Patientenzahlen aus dem nachfolgenden Dossier zu Carfilzomib [35] konnten in den entsprechenden Dossierbewertungen aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [36,37].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Unter Zugrundelegung veröffentlichter Daten des Robert Koch-Instituts [38] ermittelt der pU eine jährliche Steigerungsrate von 0,74 % für die Inzidenz und 1,59 % für die 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen, die zusammenfassend unter den ICD-10 Code C90

(Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) fallen. Er geht davon aus, dass diese Steigerungsraten auch in den nächsten Jahren Bestand haben.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten stellt nun auch Angaben zur 10-Jahres-Prävalenz zur Verfügung [39].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation der Erwachsenen mit multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben. In der Nutzenbewertung werden jedoch Subgruppen in Abhängigkeit des Alters (< 65 Jahre und \geq 65 Jahre) mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen Subgruppen liegen keine Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

- 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

Die vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht von der des G-BA ab. So enthält die vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie „Bortezomib als Monotherapie“ anstelle der Therapieoption „Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason“. Die Angaben des pU zu „Bortezomib als Monotherapie“ werden in der

vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Die Angaben zu den Kosten von „Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason“ sind nicht dargestellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason entnimmt der pU der Fachinformation von Carfilzomib [10]. Dabei greift er die Ausführungen der Fachinformation auf: „Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen ...“ [10]. Darüber hinaus ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Für Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU sowohl für das 1. als auch für das 2. Behandlungsjahr 13 Zyklen an. Im Gegensatz dazu leitet er für Carfilzomib im 1. Behandlungsjahr eine Behandlungsdauer von 13 Zyklen und im 2. Behandlungsjahr eine Behandlungsdauer mit einer Spanne von 5 bis 13 Zyklen ab. Somit weist der pU im 2. Behandlungsjahr für Lenalidomid und Dexamethason keine untere Spanne von 5 Zyklen wie für Carfilzomib aus. Dies ist nicht korrekt, da die untere Grenze der Spanne auf unterschiedlichen Behandlungsdauern der Wirkstoffe beruht.

Für Carfilzomib + Dexamethason bestimmt der pU eine Behandlungsdauer von 13 Zyklen pro Jahr. Dies ist korrekt.

Bortezomib wird laut Fachinformation in Kombination mit Dexamethason oder Doxorubicin (pegyliert liposomal) in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht [11]. Der pU ermittelt ausschließlich eine maximale Behandlungsdauer von 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und von 17 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal). Es ist zusätzlich eine minimale Behandlungsdauer von 4 Zyklen für die Kombination mit Dexamethason beziehungsweise von 8 Zyklen für die Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) zu berücksichtigen [11].

Lenalidomid wird laut Fachinformation 1-mal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [17]. Es resultieren laut pU 13 Zyklen pro Jahr. Dies ist korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Carfilzomib, Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU berücksichtigt dies anhand der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [40] und der Dubois-Formel.

Für den Verbrauch von Carfilzomib + Dexamethason betrachtet der pU ausschließlich das 1. Behandlungsjahr. Für das 2. Behandlungsjahr liegt der Verbrauch von Carfilzomib aufgrund der fehlenden niedrigeren Anfangsdosierung etwas höher.

Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason berücksichtigt der pU ebenfalls nur das 1. Behandlungsjahr. Der Verbrauch von Dexamethason ist im 2. Behandlungsjahr aufgrund der geringeren Anwendungshäufigkeit ab dem 5. Zyklus etwas niedriger.

Der pU berücksichtigt für Dexamethason in der Kombination mit Bortezomib nicht den Verwurf.

Für Doxorubicin (pegyliert liposomal) setzt der pU Durchstechflaschen mit Wirkstoffmengen von ausschließlich 20 mg an, die am wirtschaftlichsten sind.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2017 (15.07.2017 für Carfilzomib) wieder. Dabei werden vom pU sämtliche Festbeträge und Rabatte berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt weder Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an.

Es können zusätzliche Kosten entstehen beispielsweise für die parenterale Verabreichung und für verschiedene Bluttests.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Der pU berechnet weder Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die untere Grenze der Spanne der Arzneimittelkosten für das 2. Behandlungsjahr beruht auf unterschiedlichen Behandlungsdauern der Wirkstoffe in der Kombinationstherapie. Bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung für alle Wirkstoffe ist die vom pU angegebene Obergrenze im 2. Behandlungsjahr plausibel.

Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie von Carfilzomib + Dexamethason sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Ab dem 2. Behandlungsjahr fallen höhere Arzneimittelkosten an, da die geringere Anfangsdosis von Carfilzomib lediglich für den 1. Zyklus im 1. Behandlungsjahr relevant ist.

Die Arzneimittelkosten pro Jahr für Bortezomib in der Kombinationstherapie mit Dexamethason beziehungsweise Doxorubicin (pegyliert liposomal) sind für die vom pU zugrunde gelegten 8 beziehungsweise 17 Zyklen plausibel. Bei einer minimalen Behandlungsdauer von 4 Zyklen für die Kombination mit Dexamethason beziehungsweise

8 Zyklen für die Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) sind sie entsprechend niedriger.

Die Arzneimittelkosten pro Jahr für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich sei.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen in den Beschlüssen des G-BA zu Carfilzomib aus den Jahren 2016 und 2017 [21,33]. Er beziffert die Spanne für die GKV-Zielpopulation mit 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten, die beiden Beschlüssen zugrunde liegt. In den entsprechenden Dossierbewertungen konnte die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [36,37].

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Der pU berechnet weder Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien von Carfilzomib sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Für die Kombinationstherapie von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ist die vom pU angegebene Obergrenze bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung im 2. Behandlungsjahr plausibel. Im 2. Behandlungsjahr fallen höhere Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie von Carfilzomib + Dexamethason an.

Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapien mit Bortezomib sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen als Obergrenze plausibel. Aus der Fachinformation kann sich auch eine geringere Anzahl an Zyklen ergeben. Daraus resultieren niedrigere Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: 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: ■ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ■ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt ^d in Kombination mit Dexamethason: ■ Zusatznutzen nicht belegt
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. d: ein höherer Schaden insbesondere bei UE ist möglich G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder Carfilzomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	4700 bis 7000	Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen in den Beschlüssen des G-BA zu Carfilzomib aus den Jahren 2016 und 2017 [21,33]. In den entsprechenden Dossierbewertungen konnte die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [36,37].
	Alter < 65 Jahre	keine Angabe im Dossier	
	Alter ≥ 65 Jahre	keine Angabe im Dossier	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 187 170,52	Die Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr sind plausibel. Die untere Grenze der Spanne im 2. Behandlungsjahr beruht auf unterschiedlichen Behandlungsdauern der Wirkstoffe. Bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung für alle Wirkstoffe ist die vom pU angegebene Obergrenze im 2. Behandlungsjahr plausibel. Der pU berücksichtigt weder Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
		2. Jahr: 121 124,48–159 305,60	
Carfilzomib + Dexamethason		169 668,61	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Im 2. Behandlungsjahr fallen höhere Arzneimittelkosten an. Der pU berücksichtigt weder Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Bortezomib + Doxorubicin (pegyliert liposomal)		138 753,49	Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapien sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen als Obergrenze plausibel. Aus der Fachinformation kann sich jedoch auch eine geringere Anzahl an Zyklen ergeben. Daraus resultieren niedrigere Arzneimittelkosten.
Bortezomib + Dexamethason		48 702,77	Der pU berücksichtigt weder Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Lenalidomid + Dexamethason		97 441,17	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„Amgen verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanz-System, um die Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanz-Plan ergeben, zu erfüllen. Eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle von Carfilzomib ist dementsprechend sichergestellt. Es ergeben sich insbesondere folgende zu beachtende Punkte:

- *Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und vier Stunden vor Carfilzomib angewendet werden*
- *Die Dosierung sollte der Carfilzomib-Toxizität und gemäß Fachinformation entsprechend angepasst werden*
- *Empfohlene Begleitmedikationen*
 - *Antivirale Prophylaxe*
 - *Thromboseprophylaxe*
 - *Hydratation (insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) oder eine renale Toxizität) und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1*
 - *Gegebenenfalls Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS*
- *Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und/oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen während und für drei Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet*
- *Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden sich u. a. bei Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen in medizinische Behandlung zu begeben*
- *Überwachungsmaßnahmen*
 - *Überwachung des Flüssigkeitshaushalts, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS oder eine renale Toxizität*

- *Überwachung des Elektrolythaushaltes*
- *Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn*
- *Überwachung der Leberfunktion*
- *Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Behandlungsbeginn eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden*
- *Routinemäßige Untersuchung bezüglich Hypertonie*
- *Überwachung auf Hinweise eines TLS, einschließlich regelmäßiger Bestimmung von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung*
- *Überwachung der Hämorrhagie und Thrombozytopenie*
- *Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden*
- *Wechselwirkungen*
 - *Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate der Enzyme CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 sind, wie z. B. orale Kontrazeptiva bzw. bei der Anwendung zusammen mit P-gb-Substraten*
- *Für die Anwendung bei folgenden Patienten liegen keine Informationen vor:*
 - *Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung*
 - *Anwendung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien*
 - *Anwendung bei Schwangeren und Stillenden*
- *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*
- *Sonstiges*
 - *Bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät ist zu berücksichtigen, dass dieses Arzneimittel 0,3 mmol (7 mg) Natrium enthält“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Amgen. Phase 3 study with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed multiple myeloma patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2017 [Zugriff: 28.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866>.
4. Amgen. A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib plus dexamethasone vs. bortezomib plus dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: study 2011-003; statistical analysis plan; version 2 [unveröffentlicht]. 2014.
5. Amgen. A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib plus dexamethasone vs. bortezomib plus dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: study 2011-003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
6. Amgen. A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib plus dexamethasone vs. bortezomib plus dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: study 2011-003; clinical study protocol amendment 4 [unveröffentlicht] 2015.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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>.

11. Janssen. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 07.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110(10): 3557-3560.
13. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 2946-2955.
14. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014; 32(7): 634-640.
15. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1195-1206.
16. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H et al. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol* 2015; 90(4): 314-319.
17. Celgene. REVLIMID Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 27.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elotuzumab [online]. 01.12.2016 [Zugriff: 10.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V; Elotuzumab [online]. 01.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V; Carfilzomib [online]. 02.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Carfilzomib [online]. 02.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf.
22. Amgen. Dexamethasone dosing in combination with lenalidomide: results from a retrospective chart review study in Germany [unveröffentlicht]. 2017.
23. 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.
24. 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.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/308/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>].
26. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010; 11: 32.
27. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosinol L, Nagler A et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017; 31(1): 107-114.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
29. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.
30. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf>.
31. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104(3): 605-611.
32. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2007; 43(11): 1670-1678.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom) [online]. 19.01.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255.pdf.
34. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 15.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15_Modul3A_Carfilzomib.pdf.
35. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 29.07.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1649/2016-07-29_Modul3A_Carfilzomib.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-11 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 27.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 452). URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-16 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 25.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 367). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
38. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf.
39. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=5F4D505DE16997ADF56D6366353E76BA.2_cid363.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. 2014.

Anhang A – Charakterisierung der Studie ENDEAVOR

Tabelle 23: Charakterisierung der Studie – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ENDEAVOR	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem multiplem Myelom, 1–3 Vortherapien ^b und ECOG PS 0-2	Carfilzomib + Dexamethason (N = 464) Bortezomib + Dexamethason (N = 465)	Screening: ≤ 21 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Entscheidung des Arztes zum Abbruch der Behandlung, Tod oder Rücknahme der Einverständniserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienende oder Rücknahme der Einverständniserklärung	198 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, UK, USA 06/2012–laufend 1. Datenschnitt: 10.11.2014 2. Datenschnitt: 03.01.2017	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Eine Induktionstherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation und Konsolidierung / Erhaltungstherapie wurde als 1 Therapielinie angesehen.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 24: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
ENDEAVOR	Carfilzomib 20 mg/m ² i. v. an den Tagen 1, 2 und 56 mg/m ² i. v. an den Tagen 8, 9, 15, 16 in Zyklus 1 und an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 der folgenden Zyklen ^a + Dexamethason ^b 20 mg/Tag oral oder i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 eines jeden Zyklus Zykluslänge: 28 Tage	Bortezomib 1,3 mg/m ² i. v. oder s. c. an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines jeden Zyklus + Dexamethason ^b 20 mg/Tag oral oder i. v. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines jeden Zyklus Zykluslänge: 21 Tage
Dosisanpassungen		
Carfilzomib: gemäß Fachinformation erlaubt ^c		Bortezomib: Dosisreduktion von 1,3 auf zunächst 1,0 und bei Bedarf auf 0,7 mg/m ² bei Toxizität ^d
Dexamethason: Dosisreduktion oder Abbruch bei Toxizität erlaubt ^e		
Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Vortherapie mit Bortezomib oder Carfilzomib war nur bei Erfüllung der folgenden Kriterien erlaubt: mindestens partielle Remission, kein Therapieabbruch wegen Toxizität, Bortezomib-therapiefreie Zeit ≥ 6 Monate vor Beginn der Studienmedikation. ▪ erlaubt: Chemotherapie, Bestrahlung an multiplen Stellen jeweils innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung, fokale Bestrahlung innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung, großer operativer Eingriff (ausgenommen Kyphoplastie) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung 		
Begleitbehandlung erforderlich:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valacyclovir^f 500 mg/Tag oral ▪ Lansoprazol^f 15 mg/Tag oral 		
nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere Krebstherapie ▪ Bestrahlung an multiplen Stellen 		
a: bei Toleranz der höheren Dosis in Zyklus 1 wurde diese beibehalten. b: die Gabe erfolgt mindestens 30 Minuten, aber nicht mehr als 4 Stunden vor der Gabe des Kombinationspartners c: bei anhaltender Toxizität trotz Dosisreduktion konnte abweichend von der Fachinformation auf ein Therapieregime mit weniger Applikationen umgestellt werden: Gabe an Tag 1, 2, 15, 16 eines jeden 28-Tage-Zyklus d: bei anhaltender Toxizität trotz Dosisreduktion konnte abweichend von der Fachinformation auf ein Therapieregime mit weniger Applikationen umgestellt werden: Gabe an Tag 1, 8, 15, 22 (35-Tage-Zyklus) e: Bei permanentem Absetzen von Carfilzomib oder Bortezomib wegen Auftreten von Toxizität nach den protokollspezifizierten Dosismodifikationen wurde auch die Dexamethason-Behandlung beendet. f: oder vergleichbare Substanz i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Studie ASPIRE)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität 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 Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie ASPIRE					
Morbidität (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte [in Tagen])					
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; k. A.] 94 (23,7)	0,93 [0,71; 1,23]; 0,630 ^a
Schmerz	396	484 [326; 511] 159 (40,2)	396	481 [331; k. A.] 140 (35,4)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,791 ^a
Dyspnoe				k. A.	
Schlaflosigkeit				k. A.	
Appetitverlust				k. A.	
Diarrhö				k. A.	
Obstipation				k. A.	
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte [in Tagen])					
Krankheitssymptome ^b	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 ^b	396	478 [319; k. A.] 157 (39,6)	396	481 [317; 583] 141 (35,6)	1,00 [0,79; 1,25]; 0,975 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 16.06.2014)					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte [in Tagen])					
globaler Gesundheitsstatus	396	498 [477; k. A.] 144 (36,4)	396	358 [309; k. A.] 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

(Fortsetzung)

Tabelle 25: 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 Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit 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 [in Tagen])					
emotionale Funktion					k. A.
kognitive Funktion					k. A.
soziale Funktion					k. A.
EORTC QLQ-MY20 (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte [in Tagen])					
Zukunftsperspektive					k. A.
Körperwahrnehmung					k. A.
a: 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels Cox-Regression, adjustiert für Vorbehandlung mit Bortezomib (ja, nein), Vorbehandlung mit Lenalidomid (ja, nein) und β_2 Mikroglobulin ($< 2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l) b: vom pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23]) 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 einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie ASPIRE)

Tabelle 26: Häufige UE (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)
Diarrhoe	174 (44,4)	145 (37,3)
Anaemie	169 (43,1)	158 (40,6)
Neutropenie	157 (40,1)	136 (35,0)
Ermuedung	131 (33,4)	124 (31,9)
Infektion der oberen Atemwege	118 (30,1)	81 (20,8)
Fieber	117 (29,8)	84 (21,6)
Husten	116 (29,6)	70 (18,0)
Hypokaliaemie	116 (29,6)	58 (14,9)
Thrombozytopenie	115 (29,3)	93 (23,9)
Muskelspasmen	106 (27,0)	82 (21,1)
Pneumonie	91 (23,2)	66 (17,0)
Nasopharyngitis	86 (21,9)	65 (16,7)
Uebelkeit	82 (20,9)	56 (14,4)
Obstipation	81 (20,7)	70 (18,0)
Schlaflosigkeit	81 (20,7)	65 (16,7)
Bronchitis	79 (20,2)	59 (15,2)
Dyspnoe	78 (19,9)	59 (15,2)
Oedem peripher	77 (19,6)	65 (16,7)
Asthenie	73 (18,6)	57 (14,7)
Rueckenschmerzen	72 (18,4)	83 (21,3)
Hypokalzaemie	66 (16,8)	48 (12,3)
Hypertonie	62 (15,8)	31 (8,0)
Arthralgie	57 (14,5)	58 (14,9)
Hypophosphataemie	57 (14,5)	33 (8,5)
Kopfschmerz	56 (14,3)	32 (8,2)
Schwindelgefuehl	53 (13,5)	44 (11,3)
Ausschlag	52 (13,3)	60 (15,4)
Hyperglykaemie	50 (12,8)	39 (10,0)
Erbrechen	49 (12,5)	33 (8,5)
Schmerz in einer Extremitaet	48 (12,2)	43 (11,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE (im PT \geq 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Appetit vermindert	47 (12,0)	35 (9,0)
Atemwegsinfektion	46 (11,7)	42 (10,8)
Katarakt	44 (11,2)	37 (9,5)
Hypomagnesiaemie	40 (10,2)	29 (7,5)
a: MedDRA Version 20.0; 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 27: Häufige SUE (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie 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)
Pneumonie	67 (17,1)	52 (13,4)
Atemwegsinfektion	16 (4,1)	8 (2,1)
Fieber	14 (3,6)	11 (2,8)
Lungenembolie	12 (3,1)	8 (2,1)
Vorhofflimmern	9 (2,3)	8 (2,1)
Bronchitis	9 (2,3)	11 (2,8)
Tiefe Beinvenenthrombose	9 (2,3)	6 (1,5)
Akute Nierenschädigung	8 (2,0)	4 (1,0)
Anämie	8 (2,0)	10 (2,6)
Febrile Neutropenie	8 (2,0)	4 (1,0)
Diarrhoe	7 (1,8)	9 (2,3)
Sepsis	7 (1,8)	5 (1,3)
Myokardinfarkt	6 (1,5)	3 (0,8)
akuter Myokardinfarkt	5 (1,3)	1 (0,3)
Basalzellkarzinom	5 (1,3)	4 (1,0)
Herzinsuffizienz	5 (1,3)	3 (0,8)
Herzinsuffizienz dekompenziert	5 (1,3)	4 (1,0)
Katarakt	5 (1,3)	1 (0,3)
Oberschenkelfraktur	5 (1,3)	3 (0,8)
Gastroenteritis	5 (1,3)	5 (1,3)
Ausschlag	5 (1,3)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	5 (1,3)	4 (1,0)
Abdominalschmerz	4 (1,0)	3 (0,8)
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	4 (1,0)	0
Apoplektischer Insult	4 (1,0)	10 (2,6)
Akute Cholezystitis	4 (1,0)	3 (0,8)
Clostridium difficile-Kolitis	4 (1,0)	0 (0,0)
Progression einer Erkrankung	4 (1,0)	8 (2,1)
Dyspnoe	4 (1,0)	3 (0,8)
Neutropenie	4 (1,0)	5 (1,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige SUE (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 392	Lenalidomid + Dexamethason N = 389
ASPIRE		
Lungenoedem	4 (1,0)	0 (0,0)
Sinusitis	4 (1,0)	2 (0,5)
Infektion der oberen Atemwege	4 (1,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	4 (1,0)	2 (0,5)
Septischer Schock	3 (0,8)	4 (1,0)
Angina pectoris	2 (0,5)	4 (1,0)
Rueckenschmerzen	2 (0,5)	4 (1,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,5)	4 (1,0)
Lungenerkrankung	2 (0,5)	4 (1,0)
Zellulitis	1 (0,3)	4 (1,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	4 (1,0)
a: MedDRA Version 20.0; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie 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)
Neutropenie	122 (31,1)	107 (27,5)
Anaemie	73 (18,6)	68 (17,5)
Thrombozytopenie	66 (16,8)	51 (13,1)
Pneumonie	63 (16,1)	47 (12,1)
Hypokaliaemie	41 (10,5)	23 (5,9)
Hypophosphataemie	35 (8,9)	20 (5,1)
Ermuedung	32 (8,2)	26 (6,7)
Hyperglykaemie	21 (5,4)	18 (4,6)
Hypertonie	21 (5,4)	9 (2,3)
Katarakt	20 (5,1)	17 (4,4)
Diarrhoe	18 (4,6)	17 (4,4)
Atemwegsinfektion	17 (4,3)	10 (2,6)
Asthenie	14 (3,6)	8 (2,1)
Hypokalzaemie	13 (3,3)	7 (1,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (3,3)	11 (2,8)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (3,3)	9 (2,3)
Schlaflosigkeit	12 (3,1)	11 (2,8)
Leukopenie	12 (3,1)	16 (4,1)
Lungenembolie	12 (3,1)	9 (2,3)
Bronchitis	8 (2,0)	12 (3,1)
Rückenschmerz	6 (1,5)	12 (3,1)
a: MedDRA Version 20.0; 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 29: 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 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 parasitäre 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)
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 D – Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ASPIRE)

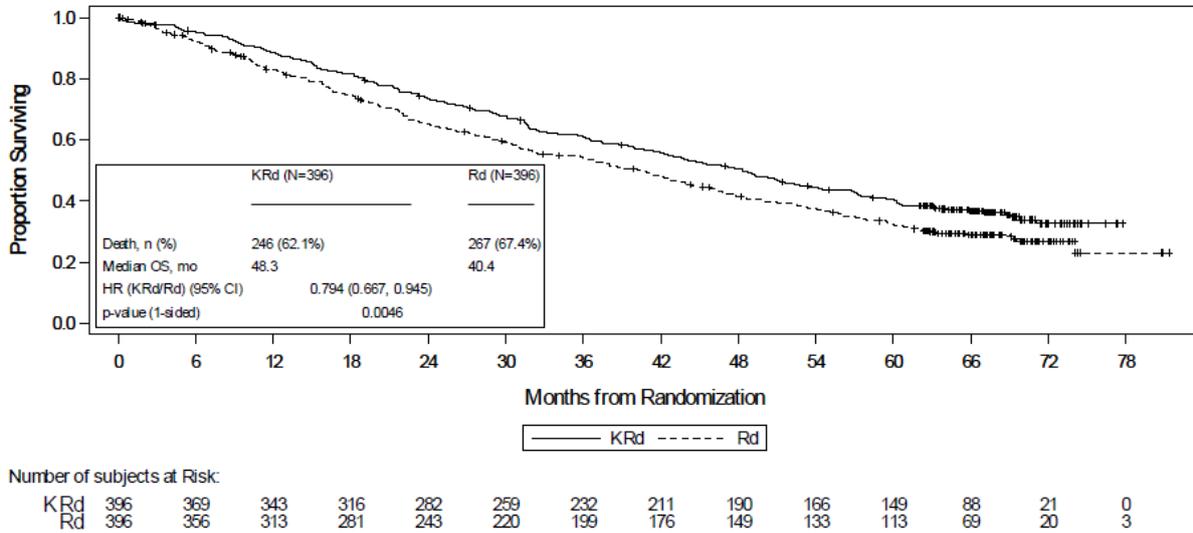


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 28.04.2017)

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Klaus-Werner Mahlfeld, Plasmozytom/ Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?