

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. April 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib

veröffentlicht am 15. März 2016
Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203
IQWiG Bericht Nr. 367

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib (Kyprolis®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie des Multiplen Myeloms erlebt zurzeit einen Innovationsschub mit Arzneimitteln aus unterschiedlichen Substanzgruppen. Die frühe Nutzenbewertung des Proteasom-Inhibitors Carfilzomib (Kyprolis®) bei Patienten mit rezidiertem, progredientem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der pharmazeutische Unternehmer

beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Dreifachkombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason versus der Zweifachkombination Lenalidomid/Dexamethason vor.
- Die Hinzunahme von Carfilzomib führt bei Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vorbehandlung zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 8,7 Monaten und zur Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie um 13,1 Monate.
- Carfilzomib führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren, allerdings ohne Überschreiten der präspezifizierten Signifikanzgrenze. Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie, insbesondere zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.
- Die Nebenwirkungsrate im Carfilzomib-Arm war nicht wesentlich höher als im Kontrollarm, häufigste zusätzliche Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 war eine Hypokaliämie.
- Die Daten zur Lebensqualität zeigen bessere Werte ab dem 3. Therapiezyklus für den Carfilzomib-Arm, sind allerdings nicht vollständig.

Die Hinzunahme von Carfilzomib zur Kombination Lenalidomid/Dexamethason ist eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption ab dem ersten Rezidiv eines Multiplen Myeloms. Der langfristige Stellenwert der Dreifachtherapie und die optimale Sequenz der verschiedenen neuen Arzneimittel im Rezidiv sind noch nicht etabliert.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine allogene Stammzelltransplantation erreicht.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und

Lenalidomid grundlegend gewandelt. Inzwischen hat die EMA 6, die FDA 9 zielgerichtete Substanzen zugelassen, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X
	Carfilzomib	X	X
	Ixazomib		X
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X
	Carfilzomib	X	X
	Thalidomid	X	X
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X
Monoklonale Antikörper	Daratumumab		X
	Elotuzumab		X

Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
San Miguel, 2013 [3] Dossier	MM-003	Dexamethason hoch	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	455	10 vs 31 p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 ⁷ p < 0,001	8,1 vs 13,1 0,72 p = 0,009
Garderet, 2012 [4]	MMVAR/ IFM2005-04	Thalidomid + Dexamethason	Thalidomid + Dexamethason + Bortezomib	269	21 vs 45 p = 0,001	13,8 vs 19,5 0,59 p = 0,001	65 vs 71 ⁸ n. s. ⁹
San Miguel, 2014 [5]	PANORAMA	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat	768	54,6 vs 60,7 n. s.	8,1 vs 12,0 0,63 p < 0,0001	30,4 vs 33,6 n. s.
Stewart, 2015 [6]	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1	17,6 vs 26,3 0,69	65,0 vs 73,3 ⁸ 0,69

					p < 0,001	p = 0,0001	p = 0,04
--	--	--	--	--	-----------	------------	----------

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸ Überlebensrate nach 24 Monaten; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Carfilzomib ist ein neuer Proteasom-Inhibitor und gehört zur selben Substanzklasse wie Bortezomib. Aufgrund der Daten der ASPIRE-Studie wurde Carfilzomib im Juni 2015 von der FDA in der Kombinationstherapie und im Januar 2016 als Monotherapie zugelassen. Die Zulassung für die Kombinationstherapie durch die EMA erfolgte im November 2015.

4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich sind

- Lenalidomid + Dexamethason, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie
- Pomalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason
- Bendamustin + Prednison
- Melphalan + Prednison (bei älteren Patienten).

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ASPIRE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 792 Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. 65,8% der Patienten hatten Bortezomib, 19,8% Lenalidomid als Vortherapie erhalten. Die Zahl der Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation ist im Dossier nicht angegeben. Switching vom Kontroll- in den Carfilzomib-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag im Carfilzomib-Arm mit 73,3% höher als mit 65,0% im Kontrollarm. In der Publikation der Ergebnisse wurde der p-Wert mit 0,04 berechnet [6] und überschreitet die präspezifizierte Grenze für die Interim-Analyse nicht. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird der p-Wert derselben Daten mit 0,0182 berechnet.

Der Verlauf der Überlebenskurven lässt erkennen, dass die Gesamtüberlebenszeit der Patienten in beiden Studienarmen erfreulich lang ist. Angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten im nächsten Rezidiv oder bei Krankheitsprogress mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben []. Detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit 26,3 Monaten im Carfilzomib-Arm versus 17,6 Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant (HR 0,69; $p=0,0001$) und klinisch relevant verlängert. Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde um 37,6 Monate im Carfilzomib-Arm versus 24,5 Monaten im Kontroll-Arm verlängert (HR 0,63; $p<0,0001$).

Diese Analyse entspricht unseren bisherigen Stellungnahmen zu neuen Arzneimitteln beim Multiplen Myelom. Trigger für die Feststellung eines Progresses beim Multiplen Myelom ist vor allem ein Anstieg des Paraproteins nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [2]. Klinisch kann dieser Progress asymptomatisch sein und führt nicht in jedem Fall zu einem Therapiewechsel. Deshalb ist hier die Anwendung eines Kriterium „PFÜ plus“ besonders begrüßenswert.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Carfilzomib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 20% erhöht. Eine Remissionsrate von 87% wurde bisher im Rezidiv des Multiplen Myeloms noch nicht erreicht. Die Rate der Patienten mit stringenter kompletter Remission (sCR) und kompletter Remission (CR) lag mit 31,8% im Carfilzomib-Arm versus 9,3% im Kontroll-Arm ebenfalls signifikant höher ($p<0,0001$).

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Compliance der Patienten war hoch und lag zu den Kontrollzeitpunkten für den EORTC QLQ30-Fragebogen zwischen 79 und 95% in den beiden Studienarmen. Berechnet über die Dauer von 18 Behandlungszyklen hatten Patienten im Carfilzomib-Arm eine bessere Lebensqualität ($p=0,0041$).

Kritisch ist anzumerken, dass die Auswertung der Lebensqualität erst nach dem 3. Therapiezyklus beginnt und keine Daten zu einem möglichen Unterschied in den Ausgangswerten enthält. Daten aus dem QLQ-MY20-Fragebogen und zu den einzelnen Elementen der Lebensqualitätsbefragung fehlen im Dossier.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Carfilzomib-Arm auftraten, war eine Hypokaliämie (9,4%). Weitere, häufiger im Carfilzomib-Arm auftretende Nebenwirkungen waren Husten, Infektionen der oberen Luftwege, Diarrhoe, Thrombozytopenie und Muskelspasmen. Kein Unterschied fand sich in der Neuropathie-Rate. Alle Patienten erhielten eine Thrombembolie-Prophylaxe.

Aufgrund von Nebenwirkungen war bei 11,0% der Patienten eine Reduktion der Carfilzomib- und bei 43,4% der Patienten eine Reduktion der Lenalidomid-Dosis erforderlich.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Hinzunahme von Carfilzomib zur Kombinationstherapie Lenalidomid+Dexamethason führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und

der Zeit bis zu Einleitung der nächsten Therapie. Die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren war ebenfalls erhöht, erreichte aber nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau. Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie, insbesondere zur Durchführung der autologen Stammzelltransplantation vor oder nach Carfilzomib. Die Erfassung der Lebensqualität zeigt einen besseren Wert im Carfilzomib-Arm ab dem 3. Therapiezyklus, hat aber methodische Schwächen.

Die Dreifachtherapie mit Hinzunahme von Carfilzomib ist eine neue Behandlungsoption bei Patienten mit rezidiertem Multiplen Myelom. Für die Etablierung eines neuen Therapiestandards sind mehr vergleichende Studien erforderlich.

6. Literatur

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 1467-1473, 2006. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284
3. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:1055-1066, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
4. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al.: Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 30:2475-2482, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4918
5. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS 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 15:1195-1206, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 372:142-152, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1411321

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Priv.-Doz. Dr. Peter Liebisch (Hämato-Onkologische Praxis, Moers) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

