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

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

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. November 2016

Stellungnahme zur

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

Carfilzomib

veröffentlicht am 1. November 2016

Vorgangsnummer *2016-08-01-D-255*

IQWiG Bericht Nr. 452

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

In diesem zweiten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Carfilzomib (Kyprolis®) wird der neue Proteasom-Inhibitor gegen den bisherigen Standard Bortezomib getestet, wiederum bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer Erkrankung nach mindestens einer Vortherapie. Carfilzomib (Kyprolis®) hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der

Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird kein Unterschied bei den ausgewerteten Parameter der Wirksamkeit gesehen. Ein Vorteil für Carfilzomib zeigt sich bei der Rate unerwünschter, zum Therapieabbruch führender Nebenwirkungen und bei der Rate schwerer peripherer Neuropathien. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Kombination Carfilzomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexamethason nach Vortherapie mit mindestens mit einem der wirksamen Arzneimittel Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid vor. Diese Studie erfüllt die Forderung nach direkten Vergleichen (Kopf an Kopf, Head to Head) zwischen neuem Arzneimittel und bisherigem Standard.
- Carfilzomib führt gegenüber Bortezomib zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,53; Median 9,3 Monate), der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie (Hazard Ratio 0,43) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,81; p=0,053).
- Die Rate peripherer Neuropathien im CTCAE Grad $\geq$2 lag im Carfilzomib- gegenüber dem Bortezomib-Arm mit 6 vs 32% deutlich niedriger.

Bei Patienten mit Indikation zu einer Proteasom-Inhibitor-Therapie nach Vortherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und/oder Thalidomid ist Carfilzomib wirksamer und besser verträglich als Bortezomib. Der langfristige Stellenwert von Carfilzomib 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 8, die FDA 9 Substanzen zugelassen, siehe Tabelle 1. Vor allem die zuletzt zugelassenen Arzneimittel wirken spezifischer, die beiden Anti-

körper sind zielgerichtet. Für Ixazomib, den nach Bortezomib und Carfilzomib dritten Proteasom-Inhibitor gibt es eine positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 15. September 2016 [3].

Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom

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

Carfilzomib ist ein neuer Proteasom-Inhibitor und gehört zur selben Substanzklasse wie Bortezomib. Publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Carfilzomib 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])
Stewart, 2015 [4]	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1 p < 0,001	17,6 vs 26,3 0,69[7] p = 0,0001	65,0 vs 73,3[6] 0,69 p = 0,04
Dimopoulos, 2016 [5]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9 p < 0,0001	9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001	n.e. vs n.e.[8] 0,81 p = 0,053

[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] n. e. – Median nicht erreicht;

Aufgrund der Daten der ENDEAVOR-Studie wurde Carfilzomib im Juli 2016 von der EMA in der neuen Indikation zugelassen.

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. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Bortezomib/Dexamethason ist als Vergleichstherapie geeignet Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Bortezomib/Dexamethason ist als Vergleichstherapie geeignet und entspricht den Forderungen nach direkt vergleichenden Studien (Kopf an Kopf, Head to Head).

Einschränkend ist anzumerken, dass Bortezomib/Dexamethason in Deutschland erst ab der Zweitlinientherapie zugelassen ist.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ENDEAVOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 929 Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil.

50% der Patienten hatte eine, die anderen zwei oder drei Vortherapien erhalten. Die Vortherapie teilen sich folgendermaßen auf:

- Bortezomib 54%
- Lenalidomid 38%
- Thalidomid 49%

Die Zahlen weichen etwas vom deutschen Vorgehen ab. Thalidomid wird in Deutschland nur bei älteren Patienten und mit einer gewissen Zurückhaltung eingesetzt.

Die Dosierung von Dexamethason in der Zulassungsstudie war in beiden Studienarmen gleich. Die Gesamtdosis entspricht dem sogenannten, niedrigdosierten Dexamethason []. Dabei wurde die Gabe von Dexamethason 40mg an Tag 1, 8, 15, … auf jeweils 2 Tage (Tag 1+2, 8+9, …) aufgesplittet. Die Anwendung von Dexamethason erfolgte zulassungskonform.

Im Unterschied zur Fachinformation wurde die Dauer der Bortezomib-Therapie nicht begrenzt.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

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. Im ersten Datenschnitt nach 163 Ereignissen wurde ein Hazard Ratio von 0,79 zugunsten von Carfilzomib gegenüber Bortezomib mit einem p-Wert von 0,065 berechnet, im zweiten Datenschnitt nach 322 Ereignissen ein Hazard Ratio von 0,81 mit einem p-Wert von 0,053. Eine abschließende Analyse ist nach 496 Todesfällen vorgesehen. Überlebenskurven sind im Dossier nicht abgebildet.

Angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten bei Krankheitsprogress und/oder bei späteren Rezidiven mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben []. Detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier. Die Vielzahl von Rescue-Optionen mit der zusätzlichen Möglichkeit von Interaktionen mit Vortherapie schränkt den Wert des Gesamtüberlebens als Endpunkt für randomisierte Studien beim Multiplen Myelom ein.

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 18,7 Monaten im Carfilzomib-Arm versus 9,4 Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant (HR 0,53; p<0,0001) und durch die Verdopplung der progressionsfreien Überlebenszeit auch klinisch relevant verlängert. Progressionsfreies Überleben ist ein anerkannter Endpunkt in der klinischen Forschung beim Multiplen Myelom. Ein Myelomrezidiv bedeutet häufig ein einschneidendes Ereignis für die Betroffenen: neben einer Einschränkung der Lenbensqualität können Anämie, Hyperkalzämie, neue Knochenfrakturen oder Osteolysen und eine Niereninsuffizienz die Folge einer Myelomprogression sein.

Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde ebenfalls signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,43 verlängert. Diese zusätzliche Auswertung 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 sinnvoll.

In mehreren Subgruppen-Analysen nach präspezifizierten Parametern zeigt sich der Vorteil in der progressionsfreien Überlebenszeit durchgehend, auch bei Bortezomib-vorbehandelten Patienten. Ausnahme war die Subgruppe von Lenalidomid-refraktären Patienten. Hier sind bestätigende Daten erforderlich.

Die Remissionsrate wurde durch Carfilzomib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 14% auf 76,9% erhöht. Das ist ein sehr hoher Wert für ein Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Carfilzomib verdoppelte die Rate tiefer Remissionen (≥VGPR) von 28,6 auf 54,3%.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Carfilzomib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 14% auf 76,9% erhöht. Das ist ein sehr hoher Wert für ein Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Carfilzomib verdoppelte die Rate tiefer Remissionen (≥VGPR) von 28,6 auf 54,3%.

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, zusätzlich zur Erfassung der Neurotoxizität der FACT/GOG-Ntx eingesetzt. Die Fokussierung auf die Neurotoxizität ist aus klinischer Sicht sehr sinnvoll. Die Neuropathie der neuen Arzneimittel ist für Myelom-Patienten aufgrund der damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität zu einem zentralen Thema in den Arzt-Patienten-Gesprächen geworden. Dazu kommt das weitgehende Fehlen wirksamer Behandlungsmöglichkeiten.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch und lag zu den Kontrollzeitpunkten für den EORTC QLQ30-Fragebogen fast durchgehend über 75% in den beiden Studienarmen.

Bei Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität zeigten sich Unterschiede zugunsten von Carfilzomib, die Unterschiede waren statistisch signifikant. Bei relevanten Parametern wie physische Funktion und Fatigue zeigten sich wenige Unterschiede, zu Einzelzeitpunkten aber auch Unterschiede zugunsten des Carfilzomib-Arms.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Carfilzomib-Arm auftraten, waren Anämie (14%), Hypertonie (9%), Thrombozytopenie (8%) und Pneumonie (7%). Patienten mit einer peripheren Neuropathie im CTCAE Grad ≥2 waren signifikant häufiger im Bortezomib- als im Carfilzomib-Arm (32 vs 6%). Dieses Ergebnis war unabhängig vom Ausgangsstatus zu Beginn der Therapie. Wie erwartet, trat eine periphere Neuropathie häufiger unter intravenöser als unter subkutaner Therapie auf.

Für die Einschätzung der Nebenwirkungen ist ferner wesentlich, dass Carfilzomib/Dexamethason aufgrund der längerfristigen Krankheitskontrolle zu einer deutlich längeren (13 Wochen im Median) Behandlungsdauer als im Standardarm für Bortezomib/Dexamethason führte. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund eines UE im Carfilzomibarm war mit 19,9% vergleichsweise niedrig.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom nach im Median zwei Vortherapien ist Carfilzomib wirksamer als Bortezomib. Dieser Unterschied ist signifikant, unabhängig von einer Bortezomib-Vortherapie. Die höhere Wirksamkeit von Carfilzomib zeigte sich in den Ansprechraten, in der Tiefe der Remissionen, dem progressionsfreien Überleben und tendenziell auch in der Gesamtüberlebenszeit.

Eine begrenzende Nebenwirkung von Bortezomib ist die subjektiv sehr belastende periphere Neuropathie. Die Rate kann durch den Wechsel von der früher durchgeführten intravenösen auf eine subkutane Gabe signifikant gesenkt werden [6]. Obwohl 84% der Patienten in der ENDEAVOR-Studie das Bortezomib subkutan erhielten, trat eine periphere Neuropathie im Grad ≥2 bei 32% der Patienten im CTCAE-Grad ≥2 auf. Diese hohe Rate ist möglicherweise durch die obligate Vortherapie mit einer oder mehrerer der ebenfalls Neuropathie-induzierenden Substanzen Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid erklärbar. Die Senkung der Neuropathie-Rate auf 6% im Carfilzomib-Arm ist ein Gewinn für die Patienten.

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. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003844/smops/Positive/human_smop_000991.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human
4. 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
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A 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 17:27-38, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
6. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al.: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol 12:431-440, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X

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), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Priv. -Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) 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 Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand