

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.