

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

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Mai 2016 (BAnz AT 16.06.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt:**

Carfilzomib

Beschluss vom: 2. Juni 2016

In Kraft getreten am: 2. Juni 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

Carfilzomib (Kyprolis[®]) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Carfilzomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus ASPIRE PX-171-009, 2. Datenschnitt^{1, 2}

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX (n = 396)	Kontrollarm LEN + DEX (n = 396)	Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
Mortalität			
Mediane Gesamtüberlebensdauer ^{a)} (95 % KI)	n.b. (n.b.; n.b.)	n.b. (32,1; n.b.)	0,79 (0,63; 0,99) p-Wert: 0,0182 ^{b)}
Morbidität			
Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (95 % KI)	26,3 Monate (23,3; 30,5)	17,6 Monate (15,0; 20,6)	0,69 (0,57; 0,83) p-Wert: <0,0001 medianer Überlebensvorteil: 8,7 Monate (4,4; 13,1)

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX		Kontrollarm LEN + DEX		Intervention vs. Kontrolle
	N ^{c)} /N ^{d)} (%)	MW ^{e)}	N ^{c)} /N ^{d)} (%)	MW ^{e)}	Mittelwertdifferenz (95%-KI) ^{f)}
Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ ^{g)}					
Therapiebeginn	375/392	58,3	367/389	58,1	0,3 (-2,9; 3,4)
Zyklus 3, Tag 1	356/382 (93,2)	60,44	334/372 (89,8)	57,23	3,20 (0,52; 5,89)
Zyklus 6, Tag 1	326/363 (89,8)	62,64	284/341 (83,3)	59,30	3,34 (0,51; 6,17)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	62,32	212/263 (80,6)	56,75	5,56 (2,42; 8,71)
Zyklus 18, Tag 1	226/262 (86,3)	63,35	147/186 (79,0)	58,54	4,81 (1,29; 8,33)
p-Wert ^{h)}	0,0001				
EORTC QLQ-MY20 „Krankheitssymptome“ ⁱ⁾					
Therapiebeginn	372/392	27,2	365/389	28,9	-1,6 (-4,7; 1,5)
Zyklus 3, Tag 1	353/382 (92,4)	22,23	334/372 (89,8)	20,90	1,33 (-3,86; 0,84)

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA; Datenschnitt 16.06.2014 (Interimsanalyse basierend auf 80 % der geplanten Ereignisse)

² ITT-Population

Endpunkt	Interventionsarm CAR + LEN + DEX		Kontrollarm LEN + DEX		Intervention vs. Kontrolle
Zyklus 6, Tag 1	324/363 (89,3)	21,41	284/341 (83,3)	21,51	-0,09 (-4,33; 0,59)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	20,47	211/263 (80,2)	22,05	-1,58 (-4,81; 0,62)
Zyklus 18, Tag 1	223/262 (85,1)	20,42	147/186 (79,0)	21,93	-1,52 (-4,89; 1,13)
p-Wert ^{h)}					0,2822
<p>a) Interimsanalyse basierend auf 60 % der geplanten Ereignisse b) Annahme eines α-Signifikanzniveaus von 2,5 %; einseitiges Testen. c) Anzahl Teilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt verwertbare Informationen mittels Fragebogen angaben d) Anzahl erwartete Teilnehmer, die zum Zeitpunkt nicht verstorben waren und die Studienmedikation einnahmen. e) Berechnet mit „gemischte Modelle für wiederholte Messungen“ f) Aufgrund fehlender minimal important difference (MID) kann die klinische Relevanz nicht beurteilt werden. g) Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität. h) Globaler p-Wert über alle Zyklen basierend auf MMRM. i) Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.</p>					

Endpunkt	Häufigkeit CAR + LEN + DEX (n = 392) N (%)	Häufigkeit LEN + DEX (n = 389) N (%)	RR (95%-KI)
Nebenwirkungen ^{a)}			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	380 (96,9)	378 (97,2)	n.d.
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	328 (83,7)	314 (80,7)	1,04 (0,97; 1,11)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	234 (59,7)	209 (53,7)	1,11 (0,98; 1,26)
SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	211 (53,8)	173 (44,5)	1,21 ^{b)} 1,05; 1,39)
UE, das zum permanenten Abbruch einer Studienmedikation führte	54 (13,8)	65 (16,7)	0,82 (0,59; 1,15)
UE, das zum Tod führte	32 (8,2)	29 (7,7)	1,05 ^{b)} (0,82; 1,35)
<p>a) Ergebnisse dargestellt für die Sicherheitspopulation. b) Effektschätzer durch G-BA berechnet. CAR + LEN + DEX: Carfilzomib plus Lenalidomid plus Dexamethason; LEN + DEX: Lenalidomid plus Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;</p>			

NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events;
 RR: relatives Risiko;
 UE: unerwünschtes Ereignis;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
 n.d.: nicht dargestellt

Unerwünschte Ereignisse

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term ^{a) b) c)}	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)		RR ^{d)} (95%-KI)
	CAR + LEN + DEX (n=392)	LEN + DEX (n=389)	
Infektionen der oberen Atemwege	112 (28,6)	75 (19,3)	1,27 (1,10; 1,47)
Nasopharyngitis	84 (21,4)	63 (16,2)	1,18 (1,00; 1,38)
Bronchitis	74 (18,9)	54 (13,9)	1,19 (1,00; 1,40)
Pneumonie	68 (17,3)	56 (14,4)	1,11 (0,93; 1,33)
Thrombozytopenie	114 (29,1)	88 (22,6)	1,18 (1,01; 1,36)
Husten	113 (28,8)	67 (17,2)	1,35 (1,17; 1,56)
Diarrhö	166 (42,3)	131 (33,7)	1,20 (1,04; 1,38)
Nausea	78 (19,9)	55 (14,1)	1,21 (1,03; 1,43)
venöse, thromboembolische Ereignisse ^{e)}	60 (15,3)	35 (9,0)	1,31 (1,10; 1,55)

^{a)} Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.
^{b)} Dargestellt sind die Ergebnisse für die Sicherheitspopulation.
^{c)} Auswahl von UE von besonderem Interesse mit einem Unterschied von ≥ 5 %-Punkten zwischen den Studienarmen.
^{d)} Effektschätzer durch G-BA berechnet.
^{e)} Bezeichnung in Anlehnung an Studienbericht
 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
 CAR + LEN + DEX: Carfilzomib plus Lenalidomid plus Dexamethason;
 LEN + DEX: Lenalidomid plus Dexamethason

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 4 700 – 7 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyprolis® (Wirkstoff: Carfilzomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Carfilzomib muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten³:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carfilzomib	121 859,16 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	292,32 €
Gesamtkosten	219 120,43 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen³:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	6 156 €

³ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Juni 2016 in Kraft.

III. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2017 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken