

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

6. Dezember 2017

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

## **Carfilzomib (Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze)**

veröffentlicht am 15. November 2017

Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302

**IQWiG Bericht Nr. 560**

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**

Dieses Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Carfilzomib (Kyprolis®) wird nach Überschreiten der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt. Carfilzomib ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason sowie in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason, jeweils bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von

pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Carfilzomib**

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Beleg	<65 Jahre	n. q.	Anhaltspunkt
				≥65 Jahre	nicht belegt	
Carfilzomib + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Beleg		nicht belegt	

Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

Anwendungsgebiet A Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten von ASPIRE, einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Dreifachkombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason versus der Zweifachkombination Lenalidomid/Dexamethason vor. Gegenüber der Erstbewertung liegen belastbare Daten zur Überlebenszeit vor.
- Die Hinzunahme von Carfilzomib führt zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,81; p=0,053). Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie.
- Der Vorschlag einer altersabhängigen Subgruppenbildung bei 65 Jahren ist medizinisch nicht begründbar. Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland liegt bei 73 Jahren. Prognostisch entscheidender bei diesen Patienten sind Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz.

- 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 sind nicht vollständig.

#### Anwendungsgebiet B Carfilzomib / Dexamethason

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten von ENDEAVOR, 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. Der Standardarm mit Bortezomib/Dexamethason entspricht dem aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Standard.
- Carfilzomib führt gegenüber Bortezomib zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate peripherer Neuropathien im CTCAE Grad  $\geq 2$  lag im Carfilzomib- gegenüber dem Bortezomib-Arm mit 6 vs 32% deutlich niedriger.

Die Dreifachtherapie mit Hinzunahme von Carfilzomib ist eine hoch wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom. Für die Etablierung eines neuen Therapiestandards sind vergleichende Studien mit den anderen, neu zugelassenen Arzneimitteln erforderlich.

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 (Anwendungsgebiet B).

## **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].

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre und liegt damit 2 Jahre (Männer) bzw. 5 Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsraten bei Männern in der Altersgruppe über 85 Jahre, bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.

## **3. Stand des Wissens**

Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom.

Eine Therapie ist bei Patienten mit 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 Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

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. Vor allem die zuletzt zugelassenen Arzneimittel wirken spezifischer, die beiden Antikörper sind zielgerichtet. Inzwischen hat die EMA 9 neue Arzneimittel zugelassen, siehe Tabelle 1. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind unterschiedlich.

**Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom**

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		Nutzenbewertung	
		EMA	FDA	Status	Festlegung
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	-	-
	Carfilzomib	X	X	Orphan	n.q., gering
	Ixazomib	X	X	Orphan	n.q.
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	-	-
	Pomalidomid	X	X	Orphan	nicht belegt, beträchtlich
	Thalidomid	X	X	-	-
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X	Orphan	n.q.
Monoklonale Antikörper	Daratumumab	X	X	Orphan	n.q.
	Elotuzumab	X	X		gering

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Publierte 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 <sup>1</sup>	≥PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
Stewart, 2015 [3], Dossier	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1  p < 0,0001	17,6 vs 26,3  0,69 <sup>7</sup> p = 0,0001	40,4 vs 48,3  0,79 p = 0,0046
Dimopoulos, 2016 [4]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9  p < 0,0001	9,4 vs 18,7  0,53 p < 0,0001	40,0 vs 47,6  0,79 p = 0,01

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PR – partielle Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

## 4. Dossier und Bewertung von Carfilzomib

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat aus der Vielfalt möglicher und zugelassener Kombinationen vier zweckmäßige Vergleichstherapien ausgewählt. Diese gehören zum Standardrepertoire beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom. Der pharmazeutische Unternehmer hat folgende Vergleichstherapien auf der Basis der Zulassungsstudien ausgewählt:

- Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason    Lenalidomid/Dexamethason (ASPIRE-Studie)
- Carfilzomib/Dexamethason                      Bortezomib/Dexamethason (ENDEAVOR-Studie)

Der Kontrollarm der ENDEAVOR-Studie mit Bortezomib/Dexamethason ist als Vergleichstherapie geeignet und entspricht den Forderungen nach direkt vergleichenden Studien (Kopf an Kopf, Head to Head). Das IQWiG hat die ENDEAVOR-Studie aus formalen Gründen nicht bearbeitet, siehe [Kapitel 4. 4.](#)

Anzumerken ist, dass sich der Zulassungsstatus von Bortezomib zwischenzeitlich geändert hat, Bortezomib ist jetzt auch für die Erstlinientherapie zugelassen.

### 4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason ist ASPIRE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 929 Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. 65,8% der Patienten hatten Bortezomib, 19,8% Lenalidomid als Vortherapie erhalten. Switching vom Kontroll- in den Carfilzomib-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [3].

Grundlage der Nutzenbewertung ist ENDEAVOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 729 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. 54% der Patienten hatten Bortezomib, 38% Lenalidomid und 49% Thalidomid erhalten. Die Zahlen weichen etwas vom deutschen Vorgehen ab. Thalidomid wird in Deutschland nur bei älteren Patienten und mit einer gewissen Zurückhaltung eingesetzt. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [4].

### 4. 3. Endpunkte

#### 4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. 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, siehe [Tabelle 1](#) []. 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.

In ASPIRE führte Carfilzomib zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; Median 7,9 Monate). Der Unterschied war stärker bei Patienten < 65 Jahre (Hazard Ratio 0,68; Median 17,4 Monate).

In ENDEAVOR führte Carfilzomib gegenüber Bortezomib ebenfalls zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; Median 7,6 Monate).

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien.

In ASPIRE führte Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,69; Median 8,7 Monate). Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde im Carfilzomib signifikant verlängert (HR 0,65; Median 14,6 Monate).

In ENDEAVOR wurde das mediane, progressionsfreie Überleben ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,53; Median 9,3 Monate). Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,53; Median 11,9 Monate).

Die Beobachtungen zur Diskrepanz zwischen Krankheitsprogress und Therapiewechsel entsprechen 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**

In ASPIRE wurde die Remissionsrate durch Carfilzomib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 20,4% auf 87,1% erhöht. Das ist ein sehr hoher Wert für ein Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Carfilzomib verdreifachte die Rate tiefer Remissionen ( $\geq$ CR) von 9,3 auf 31,8%.

In ENDEAVOR wurde die Rate tiefer Remission ( $\geq$ CR) von 6,2 auf 12,5% verdoppelt.

##### **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.

In ENDEAVOR waren die Rücklaufquoten der Fragebögen hoch und lagen zu den Kontrollzeitpunkten für den EORTC QLQ30-Fragebogen fast durchgehend über 75% in den beiden Studienarmen. Dabei zeigten sich leichte Unterschiede zugunsten von Carfilzomib bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands. Bei relevanten Parametern wie physische Funktion, Schmerzen und Fatigue zeigten sich wenige Unterschiede.

In ASPIRE hatten die Patienten, berechnet über die Dauer von 18 Behandlungszyklen, im Carfilzomib-Arm eine bessere Lebensqualität. 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

In ASPIRE war einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Carfilzomib-Arm auftraten, 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.

In ENDEAVOR waren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Carfilzomib-Arm auftraten, Anämie (14%), Hypertonie (9%), Thrombozytopenie (8%) und Pneumonie (7%). Patienten mit einer peripheren Neuropathie im CTCAE Grad  $\geq 2$  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 unter Bortezomib häufiger unter intravenöser als unter subkutaner Therapie auf.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Das IQWiG hat nur Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bearbeitet. Der Vergleich von Carfilzomib / Dexamethason versus Bortezomib / Dexamethason aus der ENDEAVOR-Studie wurde aus formalistischen Gründen nicht vorgenommen. Argument ist die fehlende Dokumentation, dass 42% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. Die autologe Stammzelltransplantation gilt seit etwa 20 Jahren weltweit als Standardtherapie bei den Patienten, die für diese Hochdosistherapie geeignet sind. Da Bortezomib in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit und ohne Eignung für eine Stammzelltransplantation zugelassen ist, wird eine Prüfung dieser Einstufung in der Rezidivtherapie nicht durchgeführt und daher auch in Studien nicht abgefragt. Das gehört zu Good Clinical Practice, die nicht in jedem Einzelfall dokumentiert wird. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Zulassung für Bortezomib in der Rezidivtherapie aus dem Jahr 2004 stammt und sich die Therapiesituation seither vollkommen gewandelt hat. In aller Regel werden Details zur Zulassung im Rezidiv von pharmazeutischen Unternehmen nicht fortentwickelt, sobald eine Zulassung in der Erstlinie erfolgt ist. Es liegt hier also eine vergleichbare Situation wie bei der unterschiedlichen Dosierung von Dexamethason in Verbindung mit Lenalidomid zwischen dem Zulassungstext und den aktuellen Standardtherapien vor.

Darüber hinaus führt das IQWiG an, dass Bortezomib und Dexamethason im Standardarm nicht zulassungskonform verabreicht wurde, da die Applikation nicht auf 8 Zyklen begrenzt wurde. Die an dem Ansprechen und der Toxizität orientierte kontinuierliche Therapie ist zum wesentlichen Therapieprinzip in der Myelomtherapie geworden. Die fehlende Terminierung des Bortezomib-Armes nach 8 Zyklen führt zur Aufwertung des Standardarmes. Eine geplante Begrenzung des Bortezomib-Armes hätte keinen validen Kopf-an-Kopf-Vergleich der beiden Substanzen erlaubt und zu einem verzerrten Studiendesign geführt. Sowohl klinisch als auch wissenschaftlich ist daher die Wahl des Standardarmes begründet und darf nicht zum Ausschluss der Studie von der Nutzenbewertung führen.

Bei der Erläuterung der Abweichung des IQWiG-Vorschlags vom bisherigen G-BA Beschluss zu Carfilzomib/Dexamethason scheint ein inhaltliches Missverständnis vorzuliegen. Die für diesen Bericht zuständigen IQWiG-Mitarbeiter sind der Meinung, dass der G-BA bei unklarer Datenlage für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status einen „geringen“ Zusatznutzen zuerkennt. Aus unserer Erfahrung legt der G-



BA bei unklarer Datenlage für diese Arzneimittel im Orphan-Drug-Status einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen fest.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

### Anwendungsgebiet A: Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason

Die Hinzunahme von Carfilzomib zur Kombinationstherapie Lenalidomid+Dexamethason führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zu Einleitung der nächsten Therapie. 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.

Der Vorschlag des IQWiG für eine Subgruppenbildung bei 65 Jahren ist schwer zu begründen. Diese Altersgrenze basiert auf früheren Studien zur autologen Stammzelltransplantation. Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland liegt bei 73 Jahren. Prognostisch entscheidender bei diesen Patienten sind Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz. In einer publizierten Post-Hoc-Analyse von ASPIRE fand sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Patienten < oder  $\geq$  70 Jahre [6].

### Anwendungsgebiet B: Carfilzomib / Dexamethason

Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem 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 [7]. Obwohl 84% der Patienten in der ENDEAVOR-Studie das Bortezomib subkutan erhielten, trat eine periphere Neuropathie im Grad  $\geq 2$  bei 32% der Patienten im CTCAE-Grad  $\geq 2$  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. Die Weigerung zur Analyse der Daten des Bortezomib-Arms seitens des IQWiG ist medizinisch nicht nachvollziehbar.

## 6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. 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
4. Dimopoulos M, Stewart AK, Masszi Tet 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* 177:404-413, 2017. DOI: [10.1111/bjh.14549](https://doi.org/10.1111/bjh.14549)



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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7)
6. Dimopoulos M, Stewart AK, Masszi Tet 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* 177:404-413, 2017. DOI: [10.1111/bjh.14549](https://doi.org/10.1111/bjh.14549)
7. 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](https://doi.org/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) Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid 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