



(20481) KYPROLIS, AMGEN Switzerland AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2019

1 Zulassung Swissmedic

KYPROLIS wurde von Swissmedic per 10. Februar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ist indiziert

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Studie 1– ASPIRE

Hauptbericht: Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015, 372 (2):142-52 (Interimsanalyse bei Erreichen von ca. 80% der geplanten 526 Ereignissen im primären Endpunkt, Data cut-off: 16.6.2014)

OS-Update: Siegel DS, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018, 36 (8): 728-734 (Finale Analyse nach Vorliegen von 510 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben, Data cut-off: 28.4.2017)

Es handelt sich um eine 1:1 randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase III-Studie. Es wurde auf Superiorität getestet. Insgesamt wurden 792 Patienten in die Studie randomisiert.

Interventionen:

Carfilzomib-Gruppe: Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (KRd):

Carfilzomib (20 mg/m²) IV an Tag 1 + 2, (27 mg/m²) IV an den Tagen 8, 9, 15 und 16; Zyklus 1 (Zyklusdauer jeweils 28 Tage)

Carfilzomib (27 mg/m²) IV an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16; Zyklus 2-12

Carfilzomib (27 mg/m²) IV an den Tagen 1, 2, 15 und 16; Zyklus 13-18

Absetzen von Carfilzomib nach Zyklus 18.

Lenalidomid (25 mg) an den Tagen 1-21

Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22.

Kontrollgruppe: Lenalidomid mit Dexamethason (Rd):

Lenalidomid (25 mg) an den Tagen 1-21 (Zyklusdauer jeweils 28 Tage)

Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22.

Nach Zyklus 18 wurde in beiden Gruppen nur noch mit Lenalidomid und Dexamethason weiter therapiert bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression.

Primärer Endpunkt:

Als primärer Endpunkt wurde das **progressionsfreie Überleben (PFS)** festgelegt. In der Carfilzomib-Gruppe betrug das mediane PFS 26.3 Monate (95 % KI, 23.3 - 30.5) im Vergleich mit 17.6 Monaten (95 % KI: 15.0 - 20.6) in der Kontrollgruppe, was eine signifikante Verlängerung um 8.7 Monate bedeutet. Dies entspricht einer Hazard Ratio (HR) von 0.69 (95 % KI: 0.57 - 0.83; $p = 0.0001$).

Update-Analyse: Das medianes PFS in der Carfilzomib-Gruppe betrug 26.1 Monate (95 % KI, 23.2 - 30.3) gegenüber 16.6 Monate (95 % KI, 14.5 - 19.4) in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer HR von 0.66 (95 % KI, 0.55 - 0.78; einseitiges $p < 0.001$).

Sekundäre Endpunkte:

Gesamtüberleben (OS) (Finale OS-Analyse nach cut-off 28.4.2017): Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 67.1 Monate. 129 (32.6 %) der KRd-behandelten Patienten und 98 (24.7 %) der Rd-behandelten Patienten waren am Leben und wurden weiterbehandelt.

Das mediane OS für KRd-behandelte Patienten betrug 48.3 Monate (95 % KI, 42.4 - 52.8 Monate).

Das mediane OS für Rd-behandelte Patienten betrug 40.4 Monate (95 % KI, 33.6 - 44.4 Monate). Dies entspricht einer Verlängerung des OS unter KRd um 7.9 Monate und einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 21 % (HR: 0.79; 95 % KI, 0.67 - 0.95, einseitiges $p = 0.045$).

Gesamtansprechrate (ORR) = partielle Remission (PR) oder besser:

Das Ergebnis der Zwischenanalyse war statistisch signifikant ($p < 0.001$): KRd, 87.1 % (95 % KI, 83.4 - 90.3) vs. Rd, 66.7 % (95 % KI, 61.8 - 71.3)

Komplette Remission (CR):

Eine komplette Remission oder ein noch besseres Ansprechen wurde unter KRd bei 31.8 % und in der Kontrollgruppe Rd bei 9.3 % erreicht ($p < 0.001$).

Dauer des Ansprechens (DOR):

Patienten in der Carfilzomib-Gruppe wiesen eine längere mediane DOR (28.6 Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe (21.2 Monate) auf.

Gesundheitsbezogen Lebensqualität (HRQoL):

Das Ergebnis der Zwischenanalyse war ebenfalls statistisch signifikant: (Gesamtbehandlungseffekt: 4.2; 95 % KI: 2.1 - 6.4; $p < 0.001$).

Sicherheit/Verträglichkeit

In der Studie wurde die Therapie bei 85.9 %, der mit KRd behandelten Patienten und bei 90.4 % der mit Rd behandelten Patienten abgebrochen. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (47.5 % KRd, 56.6 % Rd) oder unerwünschte Wirkungen (19.9 % KRd, 21.5 % Rd). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 65.3 % der KRd-Patienten und 56.8 % der Rd-Patienten auf. Unerwünschte Wirkungen mit Schweregrad ≥ 3 waren:

- Akute Niereninsuffizienz (3.8 % KRd vs. 3.3 % Rd)
- Herzinsuffizienz (4.3 % KRd vs. 2.1 % Rd)
- Ischämische Herzkrankheit (3.8 % KRd vs. 2.3 % Rd)
- Hypertonie (6.4 % KRd vs. 2.3 % Rd)
- Hämatopoetische Thrombozytopenie (20.2 % KRd vs. 14.9 % Rd)
- Periphere Neuropathie (18.9 % KRd vs. 17.2 % Rd)

Tödlich verlaufende unerwünschte Wirkungen traten bei 45 KRd-Patienten (11.5 %) und bei 42 Rd-Patienten (10.8 %) auf.

Studie 2 – ENDEAVOR

Hauptbericht: Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, Phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncology*. 2016; 17: 27-38 (Data cut-off: 10.11.2014)

OS-Update: Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (10), 1327-37 (Data cut-off: 3.1.2017)

Es handelt sich um eine 1:1 randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase III Outcome-Studie. Es wurde auf Superiorität getestet. In die Studie wurden 929 Patienten randomisiert.

Interventionen:

Carfilzomib Gruppe: (Zyklusdauer 28 Tage)

Carfilzomib: 20 mg/m² (30 min IV) an Tag 1 + 2, 56 mg/m² (30 min IV) an Tag 8, 9, 15 und 16; Zyklus 1

Carfilzomib: 56 mg/m² (30 min IV) an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; Zyklus 2 und Folgende

Dexamethason: 20 mg (oral oder IV) an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23.

Bortezomib-Gruppe: (Zyklusdauer 21 Tage)

Bortezomib: 1.3 mg/m² (IV oder SC) an Tag 1, 4, 8 und 11

Dexamethason: 20 mg (oral oder IV) an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12.

Die Zyklen wurden wiederholt, solange keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität eintrat und der Patient seine Einwilligung nicht zurücknahm.

Eine Dosisreduktion war beim Auftreten von toxischen Wirkungen erlaubt.

Primärer Endpunkt:

Als primärer Endpunkt wurde das **progressionsfreie Überleben (PFS)** (Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache) festgelegt.

Mit Carfilzomib wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS um 9.3 Monate im Vergleich zu Bortezomib erreicht. (HR: 0.53; 95 % KI, 0.44 – 0.65; $p < 0.0001$)

Das mediane PFS betrug 18.7 Monate im Kd-Arm (Carfilzomib) (95 % KI, 15.6; NE), verglichen mit 9.4 Monaten im Vd-Arm (Bortezomib) (95 % KI, 8.4 – 10.4 Monate).

Vorab festgelegte Subgruppen-Analysen ergaben ähnliche PFS Vorteile für Carfilzomib wie in der Gesamtpopulation.

Sekundäre Endpunkte:

Overall Survival (OS): (Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.)

Resultate der 2. OS-Zwischenanalyse:

Die mit Kd behandelten rezidierte oder refraktäre multiple Myelom (r/r MM) Patienten lebten im Median 7.6 Monate länger als die mit Vd behandelten Patienten (medianes OS 47.6 Monate (95 % KI: 42.5 - NE) bei Kd versus 40.0 Monate (95 % KI: 32.6 – 42.3) bei Vd, HR = 0.79, 95 % KI, 0.65 bis 0.96). Somit wurde das Todesrisiko um 21 % reduziert.

Bei einer weiteren Nachbeobachtung (19. Juli 2017) betrug das mediane OS nach Behandlung mit Kd 47.8 Monate versus 38.8 Monate nach Vd (HR: 0.76; 95 % KI: 0.633 – 0.915).

Overall Response (ORR): (PR oder besser)

Die ORR betrug 77 % (95 % KI: 73 – 81) im Kd-Arm, gegenüber 63 % (95 % KI: 58 - 67) im Vd-Arm. (OR: 2.03; 95 % KI: 1.52 - 2.72; $p < 0.0001$).

Der Anteil der Patienten, die mindestens ein CR erreichten, nach der Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd war doppelt so hoch (13 % versus 6 %). Ebenso kam es im Kd-Arm fast zweimal so häufig zu einem sehr guten partiellen Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder mehr als im Vd-Arm (54 % versus 29 %).

Duration of Response (DOR): (Berechnet für Patienten mit PR oder besser)

Patienten in der Kd-Gruppe wiesen eine längere mediane DOR im Vergleich zur Vd-Gruppe auf: 21.3 Monate vs. 10.4 Monate.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheitspopulation der ENDEAVOR-Studie umfasste alle Patienten, die mindestens 1 Dosis des

Prüfpräparats erhalten hatten (d.h. Kd: n=463; Vd: n=456).

Die Häufigkeit der behandlungsbedingten UEs vom Schweregrad ≥ 3 in den Studienarmen war vergleichbar (81 % im Kd-Arm vs. 71 % im Vd-Arm), trotz der längeren Behandlungsdauer im Kd-Arm (48

Wochen vs. 27 Wochen). Die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad ≥ 3 , die bei einer Gruppe $\geq 5\%$ auftraten, waren Anämie (16 % im Kd-Arm vs. 10 % im Vd-Arm), Hypertonie (15 % vs. 3 %), Pneumonie (9 % vs. 9 %), Thrombozytopenie (9 % vs. 9 %), Fatigue (7 % vs. 8 %),

Dyspnoe (6 % vs. 2 %), verminderte Lymphozytenzahl (6 % vs. 2 %), Diarrhö (4 % vs. 9 %) und periphere Neuropathie (1 % vs. 6 %).

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Wirkungen (SUE) betrug im Kd-Arm 59 % vs. 40 % im Vd-Arm.

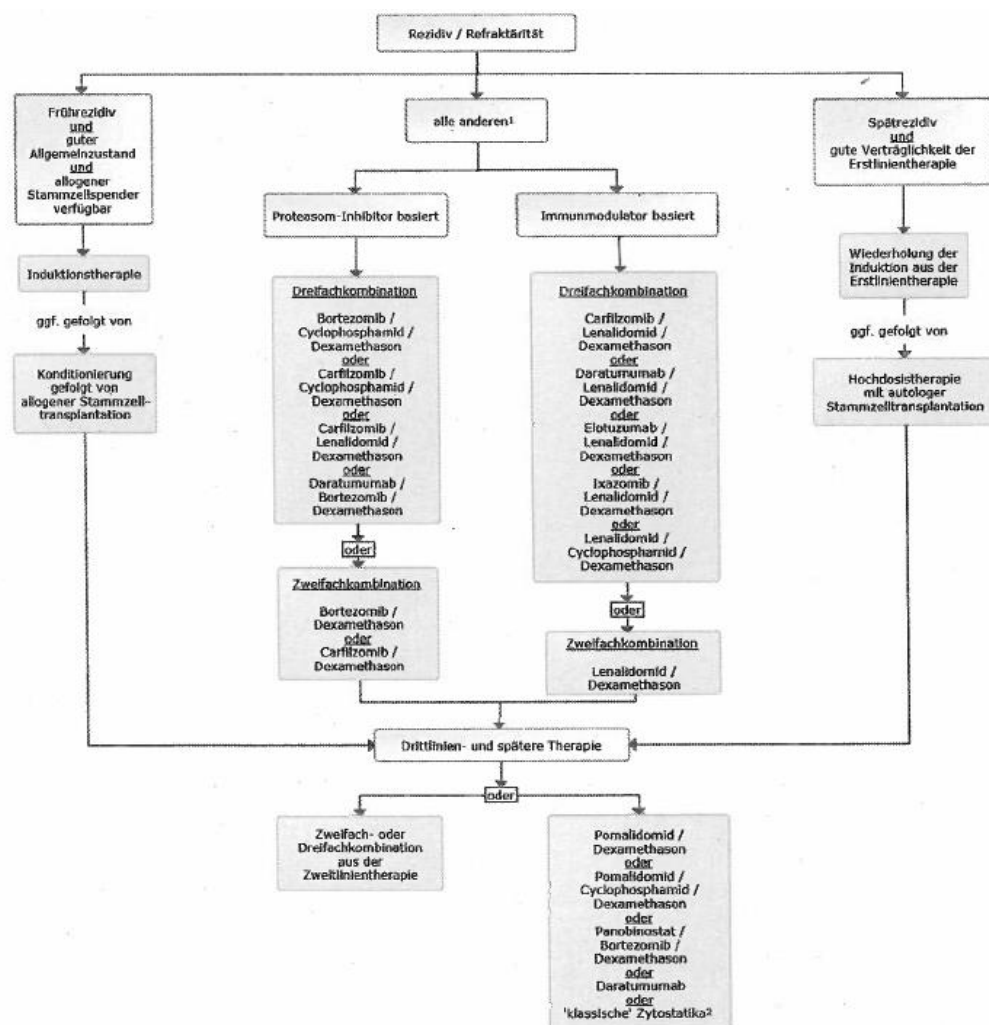
Im Kd-Arm starben 25 % an einem Krankheitsprogress, 7 % an einer unerwünschten Wirkung, 9 % aufgrund unbekannter Ursache. Therapieassoziierte Todesfälle traten 5 (1 %) auf.

Im Vd-Arm starben 28 % an einem Krankheitsprogress, 5 % an einer unerwünschten Wirkung, 13 % aufgrund unbekannter Ursache. Therapieassoziierte Todesfälle traten 2 (< 1 %) auf.

Medizinische Leitlinien

Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom, B. Wörmann et al. Stand Mai 2018:

Das Patientenkollektiv in der Zweitlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit.



Carfilzomib: In der Zweitlinientherapie führt die Zweifachkombination Carfilzomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,53; Median 9,3 Monate), und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; $p = 0,010$). In der Dreifachtherapie führt Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason nach mindestens einer Vorbehandlung zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,69; Median 8,7 Monate). 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, Muskelspasmen und Kardiotoxizität.

ESMO: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, P. Moreau et al. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52-iv61, 2017

Die Therapiewahl ist von verschiedenen Faktoren wie Alter, Zustand des Patienten, Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorhergehenden Therapie, Anzahl Therapielinien, verfügbare Therapieoptionen, Zeit seit letzter Therapie und Art des Rezidivs abhängig.

Es wird das Vorgehen nach folgendem Schema empfohlen:

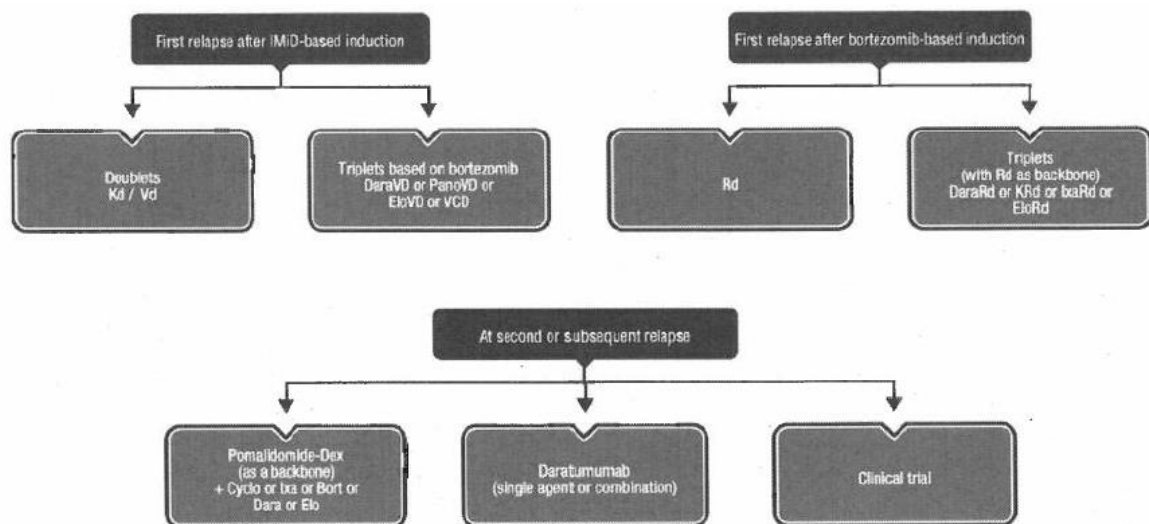


Figure 2. Treatment of relapse.

Bort, bortezomib; Cyclo, cyclophosphamide; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumumab, lenalidomide, low dose dexamethasone; DaraVD, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; EloRd, elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone; EloVD, elotuzumab, bortezomib, dexamethasone; IMiD, immunomodulatory drug; bxa, ixazomib; bXRd, ixazomib, lenalidomide, low dose dexamethasone; Kd, carfilzomib, low dose dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexamethasone; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Vd, bortezomib, low dose dexamethasone.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Clinical Oncology, Multiple Myeloma, Version 1.2019 (July 20,2018)

Therapy for previously treated Multiple Myeloma:

- Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone
- Carfilzomib (twice weekly)/Dexamethasone*
- Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone
- Daratumumab/Bortezomib/Dexamethasone
- Daratumumab/Lenalidomide/Dexamethasone
- Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone
- Ixazomib/Lenalidomide/Dexamethasone

*Triplet Regimens sollen als Standard-Therapie für Patienten mit multiplen Myelom bevorzugt werden. Ältere oder schwache Patienten sollten mit Duplet-Regimens behandelt werden.

Arzneimitteltherapie 2017; 35: 356-67 Lang N. et al. Therapie des multiplen Myeloms - Neue Substanzen und Substanzklassen.

Tab. 1. Zusammenfassung der Indikationsgebiete der zugelassenen neuen Substanzen und Substanzklassen (Stand 08/2017)

Erstlinie	Non-TX-geeignete Patienten	TX-geeignete Patienten	Erhaltungstherapie nach TX
Bortezomib	MPV	VD, VDT	
Lenalidomid	MPR-R, RD		Lenalidomid Mono
Thalidomid	MPT		

Zweitlinie	
Bortezomib	Bortezomib Mono, Bortezomib/Dexamethason, Bortezomib/peg-liposomales Doxorubicin
Lenalidomid	Lenalidomid/Dexamethason
Carfilzomib	Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason, Carfilzomib/Dexamethason
Ixazomib	Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason
Elotuzumab	Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason
Daratumumab	Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason, Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason
Drittlinie	
Pomalidomid	Pomalidomid/Dexamethason
Panobinostat	Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason
Daratumumab	Daratumumab Mono

MPR-R: Melphalan, Prednison, Lenalidomid, gefolgt von Lenalidomid-Erhaltungstherapie; MPT: Melphalan, Prednison, Thalidomid; MPV: Melphalan, Prednison, Bortezomib; RD: Lenalidomid, Dexamethason; TX: Stammzelltransplantation; VD: Bortezomib, Dexamethason; VDT: Bortezomib, Dexamethason, Thalidomid

Vergleich der Wirksamkeit

Die ASPIRE-Studie zeigt Überlegenheit vom Triplet Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason alleine.

Patienten im KRd-Arm zeigten sowohl in der Gesamtpopulation wie auch in allen Subgruppen signifikante Verbesserung der PFS im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm (+ 8.7 Monate). In der finalen OSA-Analyse wurde eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 21 % mit KRd-Therapie gegenüber Rd-Therapie, sowie eine Verlängerung des medianen OS um 7.8 Monate gezeigt.

Die Anwendung von Carfilzomib zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason zeigte keine erhöhte Toxizität.

ENDEAVOUR ist die erste direkt vergleichende Studie mit zwei Proteasominhibitoren (Carfilzomib vs. Bortezomib). Sie erbrachte den Nachweis, dass Carfilzomib (Kd) gegenüber Bortezomib (Vd) überlegen ist.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit r/r MM, die mit Carfilzomib behandelt wurden, signifikant bessere OS, PFS und ORR erreichten, als Patienten, die mit Bortezomib behandelt wurden. Unerwünschte Wirkungen Grad 3 und höher, SAE und tödliche AE waren in der Carfilzomib-Gruppe etwas höher, auf die Behandlungslänge angepasst, waren die Ereignisse jedoch vergleichbar.

Elotumumab wird in der gleichen Linie eingesetzt, es gibt keine Vergleichsstudie.

Ixazomib ist nur für Hochrisikopatienten in der zweiten Linie zugelassen, es gibt keine Vergleichsstudie.

Daratumumab, ein monoklonaler Antikörper, ist auf die vierte Linie limitiert, es gibt keine Vergleichsstudie.

Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit

Mit den beiden eingereichten Studien und den nun reifen OS-Daten konnte Überlegenheit (als Triplet Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason alleine und als Duplet Carfilzomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason) gezeigt werden.

Das Nebenwirkungsspektrum von Carfilzomib unterscheidet sich von Lenalidomid und Bortezomib, bei deren Anwendung häufig Polyneuropathien auftreten. Dagegen treten unter Carfilzomib häufiger Hypertonie, Atemnot, Herzversagen und akutes Nierenversagen auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

KYPROLIS ist in einer Durchstechflasche zu 60, 30 und 10 mg Carfilzomib verfügbar. Die Zulassungsinhaberin hat die niedrigen Dosisstärken nach Aufforderung des BAG eingeführt, um grösstmögliche Flexibilität in der Behandlung zu ermöglichen ohne dass ein grosser Produktverlust anfällt.

Ein Durchschnittspatient (1.73 m^2) benötigt 34.6 mg (20 mg/m^2), 46.7 mg (27 mg/m^2) resp. 96.88 mg (56 mg/m^2) Carfilzomib.

Gemäss der Fachinformation wird KYPROLIS folgendermassen dosiert:

- In **Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason** wird KYPROLIS über einen Zeitraum von drei Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 10-minütige intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Kyprolis wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m^2 (maximale Dosis 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1 verabreicht. Wenn diese toleriert wird, sollte die Dosis am Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m^2 (maximale Dosis 60 mg) erhöht werden. Ab Zyklus 13 werden die Kyprolis-Dosen an Tag 8 und 9 ausgelassen.
Die Behandlung kann fortgesetzt werden, bis es zu einer Progression der Krankheit kommt oder bis inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten. Dennoch, für eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind die klinischen Daten limitiert.
- In **Kombination mit Dexamethason** wird Kyprolis über einen Zeitraum von drei Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet.
Kyprolis wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m^2 (maximale Dosis 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1 verabreicht. Wenn diese toleriert wird, sollte die Dosis am Tag 8 von Zyklus 1 auf 56 mg/m^2 (maximale Dosis 123 mg) erhöht werden.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA/IQWiG:

Nutzenbewertung Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018:

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

(Vergleichstherapie: 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)

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

(Vergleichstherapie: 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)

NICE: Carfilzomib in combination with dexamethasone is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults, only if:

- they have had only 1 previous therapy, which did not include bortezomib and
- the company provides carfilzomib with the discount agreed in the patient access scheme.

Published date: 19 July 2017

HAS: Avis de la CT du 24 janvier 2018:

Intérêt clinique important en association à la **dexaméthasone seule** dans le myélome multiple chez

les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement et progrès thérapeutique mineur par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique.

KYPROLIS a l'AMM en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Sa posologie en bithérapie est différente de celle de la trithérapie.

La supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib + dexaméthasone a été démontrée en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois). Une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone a été observée.

L'association KYPROLIS + dexaméthasone augmente le risque d'insuffisance cardiaque par rapport à l'association bortézomib + dexaméthasone : 8,6 % versus 3,3 % et en particulier une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %.

Un dépistage d'éventuels troubles cardiaques est nécessaire à l'instauration du traitement notamment par échocardiographie et tous les patients doivent être surveillés au cours du traitement pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Avis de la CT du **21 février 2018**:

Intérêt clinique important en association **au lenalidomide et à la dexaméthasone** dans le myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement et progrès thérapeutique modéré par rapport à l'association lenalidomide et dexaméthasone

SMC:

- In **combination with dexamethasone alone** for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. → Carfilzomib **is accepted for use** within NHS Scotland.
- Indication under review: in **combination with lenalidomide and dexamethasone** for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. → Carfilzomib is **not recommended for use** within NHS Scotland.

NCPE:

Following NCPE assessment of the applicant's submission, carfilzomib (Kyprolis®) (in combination with lenalidomide and dexamethasone) **is not considered cost-effective** for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. (19.10.2016)

Medizinischer Bedarf

Das multiple Myelom (MM) ist mit etwa 1 % aller Krebsfälle die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz des MM liegt in Europa bei 6/100'000/Jahr. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung liegt bei 65-70 Jahren.

Das MM ist eine nicht heilbare Krebserkrankung. Das mediane Überleben in der Gesamtbevölkerung liegt bei mehr als 5 Jahren.

Alle Patienten mit MM erleiden früher oder später einen Rückfall. Die anschliessende Remissionsdauer verkürzt sich mit jeder weiteren Behandlungslinie und ist umso kürzer, als der Patient auf gewisse Therapien nicht mehr anspricht.

Das rezidierte oder refraktäre MM (r/r MM) ist mit verschlechtertem Gesundheitszustand des Patienten aufgrund krankheits- und behandlungsbedingter Toxizität sowie verminderter gesundheitsbezogener Lebensqualität verbunden.

Das therapeutische Vorgehen beim r/r MM ist unübersichtlich. Die Auswahl der Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Ansprechen auf die vorausgegangene Therapie, der Aggressivität des Rezidivs, der Möglichkeit zur Stammzelltransplantation oder ob das Rezidiv während oder ausserhalb einer Therapielinie erfolgt ist.

Die neuen Medikamente, die für die Behandlung der rezidierten multiplen Myelome zugelassen sind (alle Linien), umfassen Carfilzomib, Pomalidomid, Panobinostat, Ixazomib und die monoklonalen Antikörper Daratumumab und Elotuzumab.

Carfilzomib deckt einen Bedarf ab, da Carfilzomib gegenüber bisherigen Therapien mit einer grösseren Wirksamkeit und einer Steigerung der Lebensqualität bei beherrschbarem Sicherheitsprofil assoziiert wird.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- mit einer Limitierung:

„Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)

KYPROLIS wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, vergütet. Dosierungsschema und Dosierung sollen nach Angaben der Fachinformation erfolgen, wobei in der Kombination KRd maximal 27 mg Carfilzomib/m² eingesetzt werden dürfen. Die Behandlung mit KYPROLIS in der Kombination KRd darf bis zu maximal 18 Zyklen vergütet werden. Falls es zu einer Progression der Krankheit kommt oder inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten, muss die Behandlung mit KYPROLIS abgebrochen werden. Eine Behandlung mit KYPROLIS in der Kombination KRd mit mehr als 18 Zyklen bedarf eines erneuten begründeten Gesuches um Kostengutsprache an den Krankenversicherer. Dieser entscheidet über die Kostengutsprache nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes, der anhand des Gesuchs um Kostengutsprache den Nutzen einer Fortsetzung der Therapie evaluiert.“

„Kyprolis in Kombination mit Dexamethason alleine (Kd)

KYPROLIS wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes in Kombination mit Dexamethason alleine (Kd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, vergütet. Dosierungsschema und Dosierung sollen nach Angaben der Fachinformation erfolgen, wobei in der Kombination Kd maximal 56 mg Carfilzomib/m² eingesetzt werden dürfen. Falls es zu einer Progression der Krankheit kommt oder inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten, muss die Behandlung mit KYPROLIS abgebrochen werden.“

„Amgen Switzerland AG vergütet im Rahmen der Kombinationstherapie Kd nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung KYPROLIS 5.40 % des Fabrikabgabepreises an den Krankenversicherer zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeiträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.“,

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV):
für KRd:

Arzneimittel	Wirkstoff	Therapiezyklus	Total mg	Therapiekosten [Fr.]
Empliciti FAP 300mg = Fr. 1210.98 1mg = Fr. 4.0366	Elotuzumab	Zyklus 1+2	5760	23'250.82
		Zyklus 3-mPFS	27'467.14	110'873.87
medianes PFS (Monate)		19.4		
(Tage)	590.08			
(Zyklen à 28 Tage)	21.07			
Total Therapiekosten bis zum medianen PFS (21.07 Zyklen)				134'124.68
Therapiekosten pro Zyklus				6'364.34
Nach Abzug Rückvergütung 26.95%				4'649.15
Revlimid FAP = 6145.26 für 21 Kaps 25 mg	Lenalidomid	Zyklus 1-mPFS	ohne Rückvergütung	129'507.70
			Rückvergütung	24.59 %
			nach Rückvergütung	97'661.75
Therapiekosten pro Zyklus				4'634.14
Kosten EloRd pro Zyklus [Fr.]				9'283.29

Unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer von 72 Wochen mit KYPROLIS und 85 Wochen mit REVLIMID. Was einem Verhältnis von 45.86 % zu 54.14 % entspricht. D.h. die Kosten für KYPROLIS betragen im TQV maximal 45.86 % von Fr. 9'283.29. D.h. Fr. 4'257.32. Mit dem aktuellen resp. beantragten FAP werden Kosten von Fr. 4'233.23 generiert. Die beantragten Preise sind somit im TQV wirtschaftlich.

Damit Kyprolis in der Kombination Kd im TQV mit EloRd wirtschaftlich ist, ist neu eine Rückvergütung von 5.40% des Fabrikabgabepreises festzulegen. Da neu ein Preismodell mit einer Rückvergütung erforderlich ist, wird die Wirtschaftlichkeit befristet für 2 Jahre als erfüllt erachtet.

	FAP [Fr.]	Kosten / ms [Fr.]	Kosten pro 28 Tage Zyklus
Empliciti (EloRd)	1'210.98	4.0366	9'283.29
TQV-Niveau			9'283.29

	FAP [Fr.]	Kosten / ms [Fr.]	Kosten pro 28 Tage Zyklus
Kyrolis (Kd)	170.85	17.085	9'812.75
Differenz in %			5.40

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn am 23. April 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:
Fr. 1.15 /Euro; Fr. 1.31 /GBP; Fr. 0.1549 /DKK; Fr. 0.1126 /SEK

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche Trockensubstanz 10mg	Fr. 221.71
1 Durchstechflasche Trockensubstanz 30mg	Fr. 665.51
1 Durchstechflasche Trockensubstanz 60mg	Fr. 1'331.19

- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche Trockensubstanz 10mg	Fr. 170.85	Fr. 212.55
1 Durchstechflasche Trockensubstanz 30mg	Fr. 512.54	Fr. 604.80
1 Durchstechflasche Trockensubstanz 60mg	Fr. 1'025.08	Fr. 1'185.75

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2021.