

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	komplette Remission (Complete Response)
CTC	Common Terminology Criteria
CYP	Cytochrom P450
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
mg	Milligramm
mind.	mindestens
Mmol	Millimol
n. e.	nicht erreicht
OR	Odds Ratio
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
TLS	Tumorlyse-Syndrom
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V. (vertreten durch die Amgen GmbH)
Anschrift:	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Niederlande

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Robert Ikenberg
Position:	Health Economics and Outcomes Research Manager
Adresse:	Hanauer Str. 1 80992 München
Telefon:	Tel.: +49 89 149096-1621
Fax:	Fax: +49 89 149096-2621
E-Mail:	robert.ikenberg@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V. (vertreten durch die Amgen GmbH)
Anschrift:	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Carfilzomib
Handelsname:	Kyprolis®
ATC-Code:	L01XX45

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation und zeigt eine direkte anti-tumorale Wirkung auf Myelomzellen durch Apoptose-induzierende und wachstumshemmende Effekte. Carfilzomib stört zudem die für das Tumorüberleben wichtige Interaktion der Myelomzelle mit der Mikroumgebung im Knochenmark. Dadurch wird u. a. die Knochenregeneration durch Hemmung der Osteoklastenbildung sowie Förderung der Osteoblastogenese und Matrixmineralisierung begünstigt.

Carfilzomib unterscheidet sich von Bortezomib, dem einzigen bisher zugelassenen Proteasom-Inhibitor, durch einen andersartigen, durch die Molekülstruktur bedingten Wirkmechanismus. Die Epoxyketon-Gruppe von Carfilzomib bindet im Gegensatz zum Borsäure-Rest bei Bortezomib hochselektiv und irreversibel an das aktive Zentrum des Proteasoms. Dieser besondere molekulare Mechanismus unterscheidet Carfilzomib fundamental von Bortezomib und bedingt die in klinischen Studien beobachtete höhere Wirksamkeit von Carfilzomib. Nicht-proteasomale Proteasen werden von Carfilzomib nicht bzw. nur minimal inhibiert und es werden kaum dadurch bedingte unspezifische Off-target-Effekte beobachtet. Diese Eigenschaft wird als Erklärung für die in Studien beobachtete, deutlich geringere Inzidenz neurologischer Toxizitäten im Vergleich zu Bortezomib betrachtet.

Im Gegensatz zu Lenalidomid, einem Arzneimittel aus der Gruppe der Immunmodulatoren, wirkt Carfilzomib direkt und gezielt auf Myelomzellen: Die Inhibierung des Proteasoms blockiert wichtige Zellfunktionen der Myelomzellen und induziert dadurch ihren Zelltod. Präklinische und klinische Studien weisen auf eine synergistische Wirkung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hin. Der Status der Nierenfunktion hat keine Auswirkung auf die Ausscheidung oder Exposition von Carfilzomib, daher ist im Gegensatz zu Lenalidomid bei einer bestehenden Niereninsuffizienz keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kyprolis® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	19.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Nicht zutreffend (Orphan Drug Status)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden wurde Carfilzomib im Jahr 2008 der Status eines Orphan Drugs durch die Europäische Kommission gewährt (EU/3/08/548).

Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a in Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Aus diesem Grund wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nachfolgend KRd) festgelegt.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von KRd gegenüber einer Rezidiv-Standardtherapie aus Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nachfolgend Rd) auf Grundlage der Zulassungsstudie (ASPIRE) dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studie ASPIRE (randomisierte kontrollierte Phase III-Studie, Vergleichsarm: Rd). Rd gilt bei Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom als Therapiestandard in Deutschland. Daher erlauben die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse eine auf den Versorgungsalltag direkt übertragbare Einschätzung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib.

Patienten im KRd-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm ein um 21 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985]; $p=0,0182$). Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 73,3 % im KRd-Arm (95 %-KI: 68,6; 77,5) gegenüber 65,0 % im Rd-Arm (95 %-KI: 59,9; 69,5). Die Dauer der Nachbeobachtung lag bei 32,3 Monaten (95 %-KI: 31,7; 33,2) im KRd-Arm und bei 31,5 Monaten (95 %-KI: 30,8; 32,5) im Rd-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von KRd im Vergleich zu Rd. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde unter KRd im Vergleich zu Rd um 8,7 Monate auf 26,3 Monate verlängert. Dies entspricht einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes durch KRd um 31 % im Vergleich zu Rd (HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834]; $p<0,0001$). KRd erzielte gegenüber Rd ebenfalls einen klaren Zugewinn bezüglich der medianen Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie um 13,1 Monate (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777]; $p<0,0001$).

Weiterhin zeigte sich die deutliche Überlegenheit von KRd gegenüber Rd in den Endpunkten zum Ansprechen. Die Gesamtansprechrage lag im KRd-Arm bei 87,1 % gegenüber 66,7 % im Rd-Arm (OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001]; $p<0,0001$). Eine komplette oder eine stringente komplette Remission (\geq CR) wurde im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (31,8 % vs. 9,3 %; OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780]; $p<0,0001$). Die Behandlung mit KRd ging nicht nur mit einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern auch mit einer Verlängerung der Remissionsdauer um 7,4 Monate einher (28,6 Monate vs. 21,2 Monate; $p<0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des beim multiplen Myelom breit eingesetzten und validierten Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 erhoben. Die Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zwischen KRd- und Rd-Patienten zeigten über 18 Monate hinweg eine bessere Lebensqualität unter KRd ($p < 0,0001$). Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (Responderanalyse) war KRd über alle Behandlungszyklen hinweg überlegen. Der Vorteil zugunsten von KRd nahm im Behandlungsverlauf zu und nach 18 Monaten erreichten 17,7 % der KRd-Patienten im Vergleich zu 10,6 % der Rd-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73]; $p = 0,0041$).

Das Sicherheitsprofil zwischen beiden Behandlungsarmen war trotz einer längeren Behandlungsdauer unter KRd insgesamt ausgeglichen (KRd vs. Rd: ≥ 1 unerwünschtes Ereignis (UE): 96,9 % vs. 97,2 %; ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3 : 83,7 % vs. 80,7 %; ≥ 1 schwerwiegendes UE: 59,7 % vs. 53,7 %; ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE: 13,8 % vs. 16,7 %; Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation: 7,7 % vs. 8,5 %).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ASPIRE herangezogen (Evidenzstufe Ib). Da der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt gilt, wurde die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte als **Beleg** eingestuft.

Patienten im Stadium eines rezidierten multiplen Myeloms befinden sich in einer schwerwiegenden Therapiesituation und eine dauerhafte Heilung ist durch bestehende Therapieoptionen im absolut überwiegenden Fall nicht möglich. Vor diesem Hintergrund bedeutet die deutliche Reduktion der Mortalität durch KRd gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Rd eine bemerkenswerte Verbesserung für den Patienten. Der durch Carfilzomib erzielte Effekt auf das Gesamtüberleben stellt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde eine deutliche Überlegenheit von KRd gegenüber Rd erzielt. Patienten unter KRd zeigten ein bei rezidierten Myelompatienten bisher nicht erreichtes medianes progressionsfreies Überleben von 26,3 Monaten. Für diese Patienten wurde in klinischen Studien mit den bisher zugelassenen Substanzen lediglich ein medianes progressionsfreies Überleben von etwa 6 bis 18 Monaten erreicht. Die Verlängerung der medianen Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie um mehr als 13 Monate ist für den betroffenen Patienten ebenfalls relevant, da hierdurch die Erfordernis einer neuerlichen Rezidivtherapie aufgrund eines klinischen Krankheitsprogresses oder bevorstehender Endorganschäden deutlich aufgeschoben werden kann. Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd zeigte sich darüber hinaus im Gesamtansprechen und insbesondere in einer verbesserten Qualität (Tiefe) der Remission. So erreichte jeder dritte Patient unter KRd eine komplette oder sogar stringente komplette Remission, im Gegensatz zu nur jedem Zehnten unter Rd. Das ist insofern für Patienten von Bedeutung, da die Tiefe der Remission mit einer günstigeren Prognose einhergeht: In ASPIRE hatten Patienten mit einer tieferen Remission ein längeres Gesamtüberleben. Ebenso ermöglichte KRd den Patienten im Vergleich zu Rd eine länger anhaltende Remission. Die längere Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des erneuten Erkrankungsprogresses und Therapiebedarfs assoziiert sind. Aufgrund einer in der Rezidivtherapie mit dem bisherigen Therapiestandard nicht erreichten deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer ausgeprägten Verbesserung und Verlängerung der Remission ist für Carfilzomib in Hinblick auf die Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten einhergeht, wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere eine Erhaltung der Lebensqualität angestrebt. Die Daten von ASPIRE zeigen, dass die Erweiterung der Standardtherapie Rd um Carfilzomib eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht. Hierbei ist zu betonen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern im Behandlungsverlauf sogar verbessert werden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

konnte. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Es bestehen **keine Hinweise** auf ein **erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial** von KRd im Vergleich zur Standardtherapie Rd, das sich negativ auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken könnte. Dies ist bemerkenswert, da zum einen im KRd-Arm Carfilzomib als Ergänzung zu der Zweifach-Therapiekombination Rd verabreicht wurde und zum anderen Patienten im KRd-Arm im Median deutlich länger behandelt wurden.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985] p-Wert: 0,0182	Beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 26,3 vs. 17,6 Monate HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001	Beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Median: 37,6 vs. 24,5 Monate HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777] p-Wert: <0,0001	
Ansprechen	Gesamtansprechrates: Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001] p-Wert: <0,0001	
	Tiefe der Remission: \geq CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780] p-Wert: <0,0001	
	Tiefe der Remission: \geq VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % OR [95 %-KI]: 3,579 [2,650; 4,834] p-Wert: <0,0001	
	Dauer der Remission: Monate (median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede: (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von KRd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	Beträchtlich
	Responderanalysen: (Verbesserung ≥ 10 Punkte, Zyklus 18) Ereignisse: 17,7 vs. 10,6 % OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73] p-Wert: 0,0041	
Sicherheit		
Mind. 1 UE	Ereignisse: 96,9 vs. 97,2 % OR [95 %-KI]: 0,922 [0,402; 2,114] p-Wert: 1,0000	Kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 83,7 vs. 80,7 % OR [95 %-KI]: 1,224 [0,848; 1,768] p-Wert: 0,3039	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,7 vs. 53,7 % OR [95 %-KI]: 1,276 [0,961; 1,694] p-Wert: 0,0971	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 13,8 vs. 16,7 % OR [95 %-KI]: 0,796 [0,538; 1,178] p-Wert: 0,2741	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 7,7 vs. 8,5 % OR [95 %-KI]: 0,894 [0,534; 1,497] p-Wert: 0,6951	
CR: Komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission, vs.: Versus.		

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib** unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Carfilzomib eröffnet Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens, lang anhaltende Krankheitsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation (Anwendungsgebiet gemäß Zulassung) von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Das multiple Myelom ist eine äußerst aggressive, maligne hämatologische Erkrankung, die im absolut überwiegenden Teil der Fälle als unheilbar gilt. Typischerweise ist die Erkrankung durch eine unkontrollierte Vermehrung entarteter Plasmazellen gekennzeichnet, die gesteigerte Mengen an monoklonalen, meist funktionslosen Immunglobulinen (M-Proteine) produzieren. Die Erkrankung ist durch heterogene Krankheitsverläufe mit regelhaft wiederkehrenden Rezidiven (Rückfällen) und zunehmender Refraktärität (mangelndes oder fehlendes Therapieansprechen) mit teils stark die Lebensqualität beeinträchtigender Symptomatik und einer reduzierten Lebenserwartung gekennzeichnet. Charakteristisch hierfür sind Knochenläsionen/-frakturen und -schmerzen, Hyperkalzämie, anämiebedingte Fatigue sowie teils schwerwiegende Infektionen, welche durch den sekundären Antikörpermangel mitbedingt sind.

Die Prognose der Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom ist im Allgemeinen schlecht. Die Lebenserwartung von Patienten nach einem ersten Rezidiv liegt bei etwa drei Jahren. Eine dauerhafte Heilung ist selbst nach optimaler Therapie in der Regel nicht möglich. Primäres Ziel der Therapie ist daher eine Verzögerung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Überlebens. Da die Erkrankung mit einem relevanten Rückgang der Lebensqualität einhergeht, wird zudem das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle, Rückbildung myelombedingter Komplikationen und einer weitest möglichen Wiederherstellung der normalen Lebensqualität angestrebt. Die Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Remission zu erreichen, nimmt mit jedem Rezidiv aufgrund der Entwicklung von Resistenzen gegenüber den zur Verfügung stehenden Medikamenten und der Biologie der Erkrankung ab. Daher ist es besonders im ersten Rezidiv wichtig, die Krankheit mit einer hochwirksamen Therapie zu behandeln und zu kontrollieren, um nachfolgende Rezidive so lange wie möglich aufzuschieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Charakteristisch für den Krankheitsverlauf des multiplen Myeloms sind regelhaft wiederkehrende Rezidive und eine vermehrte Refraktärität. Beides geht einher mit einer die Lebensqualität der Patienten teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik und einer reduzierten Lebenserwartung. Eine erfolgreiche Therapie bei rezidierten Patienten wird zudem durch eine zunehmende krankheits- oder patientenbedingte Morbidität, aber auch durch therapiebedingte, teils kumulative Toxizitäten (z. B. Bortezomib-bedingte Neurotoxizität) erschwert. Unter den aktuellen Standardtherapien erreichen Rezidiv-Patienten im Median lediglich ein progressionsfreies Überleben von etwa sechs bis 18 Monaten. Eine komplette Remission wird bei diesen Patienten nur in 10 % bis 15 % der Fälle erzielt.

Es besteht somit beim multiplen Myelom und insbesondere in der Rezidivsituation immer noch ein dringender therapeutischer Bedarf an neuen effizienten Behandlungsoptionen, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen. Dieser therapeutische Bedarf wurde durch die EMA anerkannt, indem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die Bewertung von Carfilzomib im Rahmen einer beschleunigten Bearbeitung („Accelerated Assessment“) durchgeführt hat. Dieses Verfahren soll im Falle einer bestehenden Versorgungslücke Patienten einen schnelleren Zugang zu Arzneimitteln ermöglichen. Der Status des beschleunigten Bewertungsverfahrens ist solchen Medikamenten vorbehalten, die von bedeutendem Interesse für die öffentliche Gesundheit sind, wie z. B. die Einführung einer therapeutischen Innovation.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	5.922 ^b (Spanne: 4.670-7.024)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Maximale Anzahl von Patienten im Anwendungsgebiet. Unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile ergibt sich am Ende des Jahres 2016 eine Zielpopulation von 423 Patienten (Spanne: 333-501).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Beträchtlich	5.922 ^b (Spanne: 4.670-7.024)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Maximale Anzahl von Patienten im Anwendungsgebiet. Unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile ergibt sich am Ende des Jahres 2016 eine Zielpopulation von 423 Patienten (Spanne: 333-501). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	1. Behandlungsjahr			
		Carfilzomib^c:	121.859,16	Carfilzomib^c:	721.649.945,52
		Rd:	97.261,28	Rd:	575.981.290,68
		Summe ^d :	219.572,64	Summe ^d :	1.300.309.174,08
		2. Behandlungsjahr ^e			
		Carfilzomib^c:	32.068,20-83.377,32	Carfilzomib^c:	189.907.880,40-493.760.489,04
Rd:	97.261,28	Rd:	575.981.290,68		
Summe ^d :	129.448,48-180.948,00	Summe ^d :	766.593.898,56-1.071.574.056,00		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation. c: Zu bewertendes Arzneimittel. d: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen. e: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Rd: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
1. Behandlungsjahr Carfilzomib^b: 30.221.071,68 (721.649.945,52) Rd: 24.120.797,04 (575.981.290,68) Summe ^c : 54.454.014,72 (1.300.309.174,08)
2. Behandlungsjahr ^d Carfilzomib^b: 7.952.913,60-20.677.575,36 (189.907.880,40-493.760.489,04) Rd: 24.120.797,04 (575.981.290,68) Summe ^c : 32.103.223,04-44.875.104,00 (766.593.898,56-1.071.574.056,00)
a: Im Jahr 2016 erwartete Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsanteilen (Modul 3, Abschnitt 3.3.6). In Klammern theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation. b: Zu bewertendes Arzneimittel. c: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen. d: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Rd: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	1. Behandlungsjahr			
		Carfilzomib^c:	121.859,16	Carfilzomib^c:	721.649.945,52
		Rd:	97.261,28	Rd:	575.981.290,68
		Summe ^d :	219.572,64	Summe ^d :	1.300.309.174,08
		2. Behandlungsjahr ^e			
		Carfilzomib^c:	32.068,20-83.377,32	Carfilzomib^c:	189.907.880,40-493.760.489,04
		Rd:	97.261,28	Rd:	575.981.290,68
		Summe ^d :	129.448,48-180.948,00	Summe ^d :	766.593.898,56-1.071.574.056,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation.</p> <p>c: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>d: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.</p> <p>e: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Rd: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p>					

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a	
1. Behandlungsjahr	
Carfilzomib^b: 30.221.071,68 (721.649.945,52)	
Rd: 24.120.797,04 (575.981.290,68)	
Summe ^c : 54.454.014,72 (1.300.309.174,08)	
2. Behandlungsjahr ^d	
Carfilzomib^b: 7.952.913,60-20.677.575,36 (189.907.880,40-493.760.489,04)	
Rd: 24.120.797,04 (575.981.290,68)	
Summe ^c : 32.103.223,04-44.875.104,00 (766.593.898,56-1.071.574.056,00)	
<p>a: Im Jahr 2016 erwartete Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsanteilen (Modul 3, Abschnitt 3.3.6). In Klammern theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation.</p> <p>b: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>c: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.</p> <p>d: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Rd: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Nicht zutreffend ^b			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Amgen verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanz-System, um die Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanz-Plan ergeben, zu erfüllen. Eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle von Carfilzomib ist dementsprechend sichergestellt. Aus der Fachinformation und dem European Public Assessment Report (EPAR) ergeben sich insbesondere folgende zu beachtende Punkte:

- Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind
- Dexamethason muss 30 Minuten bis 4 Stunden vor Carfilzomib angewendet werden
- Bei auftretenden Carfilzomib-Toxizitäten sollte eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation erfolgen
- Empfohlene Begleitmedikationen
 - Antivirale Prophylaxe
 - Thromboseprophylaxe
 - Hydratation und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) oder eine renale Toxizität
 - Gegebenenfalls Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS
 - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und/oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen während und für drei Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet
- Überwachungsmaßnahmen
 - Überwachung des Flüssigkeitshaushalts, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS oder einer renalen Toxizität
 - Überwachung des Elektrolythaushaltes
 - Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn
 - Überwachung der Leberfunktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Behandlungsbeginn eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden
- Routinemäßige Untersuchung bezüglich Hypertonie
- Überwachung auf Hinweise eines TLS, einschließlich regelmäßiger Bestimmung von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung
- Überwachung der Thrombozytopenie
- Wechselwirkungen
 - Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate der Enzyme CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 sind, wie z. B. orale Kontrazeptiva
- Für die Anwendung bei folgenden Patienten liegen keine Informationen vor:
 - Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
 - Anwendung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien
 - Anwendung bei Schwangeren und Stillenden
 - Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
- Sonstiges
 - Bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät ist zu berücksichtigen, dass dieses Arzneimittel 0,3 mmol (7 mg) Natrium enthält