

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: 29.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CR	komplette Remission (Complete Response)
CS-1	Cell-Surface Glycoprotein CD2 Subset 1
CTC	Common Terminology Criteria
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunmodulierende Substanz
inkl.	inklusive
Kd	Carfilzomib (Kyprolis®) und Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib (Kyprolis®), Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason
mg	Milligramm
mind.	mindestens
mmol	Millimol
n. e.	nicht erreicht
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PN	periphere Neuropathie
RR	relatives Risiko
sCR	stringente komplette Remission (stringent Complete Response)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
TLS	Tumorlyse-Syndrom
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
Vd	Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

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 GmbH
Anschrift:	Hanauer Straße 1 80992 München

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

Name:	Andrea Lebioda
Position:	Manager Health Economics & Outcomes Research
Adresse:	Hanauer Straße 1 80992 München
Telefon:	+49 89 149096-1617
Fax:	+49 89 149096-2011
E-Mail:	andrea.lebioda@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	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. Carfilzomib zeigt eine direkte antitumorale 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.

Die Epoxyketon-Gruppe von Carfilzomib bindet im Gegensatz zum Boronsäure-Rest bei Bortezomib hochselektiv und irreversibel an das aktive Zentrum des Proteasoms. Dieser besondere molekulare Mechanismus unterscheidet Carfilzomib fundamental von Bortezomib und bedingt die höhere Wirksamkeit von Carfilzomib. Nicht-proteasomale Proteasen werden von Carfilzomib nicht bzw. nur minimal inhibiert, womit dadurch bedingte unspezifische Off-target-Effekte kaum beobachtet werden. Hierdurch wird die deutlich geringere Inzidenz neurologischer Toxizitäten im Vergleich zu Bortezomib erklärt.

Im Gegensatz zu Lenalidomid, einem Immunmodulator, wirkt Carfilzomib direkt und gezielt auf Myelomzellen: Die Inhibierung des Proteasoms blockiert wichtige Funktionen der Myelomzellen und induziert dadurch ihren Zelltod. Der Status der Nierenfunktion hat keine Auswirkung auf die Ausscheidung sowie die 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 [...] ^b Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	29.06.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.		

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
Kyprolis [®] ist in Kombination mit [...] Lenalidomid und Dexamethason [...] ^a zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	19.11.2015
a: Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht.	

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 Dexamethason (kurz Kd) festgelegt.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (kurz Vd) auf Grundlage der relevanten Zulassungsstudie (ENDEAVOR) 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 im Vergleich zu Bortezomib erfolgte anhand der randomisierten Phase III-Studie ENDEAVOR.

Patienten unter Carfilzomib hatten ein um etwa 20 % reduziertes Risiko zu versterben (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003]; $p=0,0526$). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zum Zeitpunkt der aktuellsten Analyse bei 27,3 Monaten (95 %-KI: 26,8; 28,1) im Carfilzomib-Arm und bei 26,2 Monaten (95 %-KI: 25,3; 26,9) im Bortezomib-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Studienarme noch nicht erreicht.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Carfilzomib: Mit 18,7 Monaten gegenüber 9,4 Monaten unter Bortezomib konnte das mediane progressionsfreie Überleben annähernd verdoppelt werden (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; $p<0,0001$). Carfilzomib zeigte gegenüber Bortezomib zudem einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie: So hatten Patienten im Carfilzomib-Arm im betrachteten Zeitraum eine um knapp 57 % geringere Wahrscheinlichkeit, eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555]; $p<0,0001$). Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib konnte auch deutlich für das Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrates lag im Carfilzomib-Arm bei 76,9 % gegenüber 62,6 % im Bortezomib-Arm. Eine komplette oder stringente komplette Remission wurde unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408]; $p=0,0005$). Die Behandlung mit Carfilzomib führte sowohl zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission als auch zu einer Verlängerung der Remissionsdauer um 10,9 Monate (Kd: 21,3 Monate; Vd: 10,4 Monate; $p<0,0001$).

Hinsichtlich des Auftretens peripherer Neuropathien (PN) konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib belegt werden: Im Carfilzomib-Arm wurden PN mit CTC-Grad ≥ 2 fünfmal seltener als im Bortezomib-Arm beobachtet (Kd: 6,0 %; Vd: 32,0 %; OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210]; $p<0,0001$), PN mit CTC-Grad ≥ 3 waren viermal seltener (Kd: 2,2 %; Vd: 8,1 %; OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509]; $p<0,0001$). Insgesamt mussten 7,5 % der Bortezomib-Patienten und lediglich 0,2 % der Carfilzomib-Patienten die Therapie aufgrund einer PN abbrechen. Selbst im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe, die mit weniger PN

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

assoziiert wird, zeigten sich unter Carfilzomib signifikant weniger PN mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 6,5 %; Vd: 33,9 %; OR [95 %-KI]: 0,135 [0,084; 0,218]; $p < 0,0001$).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von etablierten und validierten Fragebögen erhoben: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 (Onkologie), EORTC QLQ-MY20 (Myelom) sowie dem Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) (Neurotoxizität). Die Rücklaufquote aller Fragebögen war über den Studienverlauf hinweg sehr hoch (75 bis 91 %). In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 wiesen Patienten unter Carfilzomib über alle Messzeitpunkte hinweg eine signifikant bessere Lebensqualität auf ($p < 0,0001$). Patienten im Carfilzomib-Arm hatten zudem eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Responderanalyse) (z. B. in Woche 36: 67,0 % vs. 81,9 %; OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61]; $p < 0,0001$). Auch die Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigte den klaren Vorteil von Carfilzomib (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; $p = 0,0041$). Diese Ergebnisse wurden durch die weiteren Funktions- und Symptomskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 untermauert. Auch im FACT/GOG-Ntx Fragebogen zur Neurotoxizität zeigte Carfilzomib zu allen Messzeitpunkten eine deutliche Überlegenheit gegenüber Bortezomib, was den Morbiditätsvorteil von Carfilzomib bezüglich der Reduktion von PN unterstreicht (z. B. in Woche 36: 61,2 % vs. 79,6 %; HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54]; $p < 0,0001$).

Das Sicherheitsprofil zwischen beiden Studienarmen war trotz einer deutlich längeren Behandlungsdauer unter Carfilzomib insgesamt ausgeglichen.

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“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ENDEAVOR 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 mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, und eine Heilung ist durch bestehende Therapieoptionen im absolut überwiegenden Fall nicht möglich. Vor diesem Hintergrund bedeutet die Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Carfilzomib gegenüber Bortezomib für Patienten eine bemerkenswerte Verbesserung ihrer Prognose. Da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben noch nicht um die finale Analyse handelt, ist für die Nutzendimension Mortalität ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen belegt.

Mit einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens auf 18,7 Monate im Vergleich zu 9,4 Monaten unter Bortezomib zeigte sich die Therapie mit Carfilzomib klar überlegen. Eine derartige Verbesserung konnte bisher mit keiner aktuell in der Rezidivsituation zugelassenen Zweifachkombination erreicht werden. Die Reduktion der Notwendigkeit einer neuerlichen Rezidivtherapie aufgrund eines klinischen Krankheitsprogresses oder bevorstehender Endorganschäden um mehr als 50 % ist für die Patienten ebenfalls relevant. Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib zeigte sich darüber hinaus im Gesamtansprechen und insbesondere in einer verbesserten Qualität (Tiefe) der Remission. So erreichten Patienten unter Carfilzomib mehr als doppelt so häufig eine komplette oder stringente komplette Remission, was mit einer günstigeren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens verbunden war. Weiterhin wurde die Remissionsdauer unter Carfilzomib auf 21,3 Monate verdoppelt. Aus Patientensicht wird dadurch nicht nur das Wiederauftreten der Erkrankung verzögert, sondern auch damit verbundene Komplikationen und psychische Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind.

Periphere Neuropathien sind eine bekannte und teilweise irreversible Folge der Therapie mit Bortezomib. Unter Carfilzomib traten PN generell deutlich seltener auf. PN mit CTC-Grad ≥ 2 wurden fünfmal seltener unter Carfilzomib beobachtet, PN mit CTC-Grad ≥ 3 waren viermal seltener. Diese Überlegenheit von Carfilzomib wurde auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe gezeigt. Dies ist besonders eindrucksvoll, da PN bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien ist für die Patienten von großer Bedeutung, da diese mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einhergehen, und zu einer kompletten Unselbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit führen können. Für die Patienten bedeutet die nachgewiesene signifikante Reduktion der PN-Rate unter Carfilzomib eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität. Aufgrund der in der Rezidivtherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, einer ausgeprägten Verbesserung und Verlängerung der Remissionsdauer sowie einer klinisch relevanten Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien 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 eine Erhaltung der Lebensqualität angestrebt. Die Daten von ENDEAVOR zeigen, dass Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib eine deutlich bessere Lebensqualität erreichten. Unter Carfilzomib konnte die durch den Krankheitsverlauf bedingte, unvermeidbare Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Bortezomib reduziert bzw. verzögert werden. Die Ergebnisse der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx unterstreichen den Einfluss der gezeigten signifikanten Reduktion peripherer Neuropathien auf die Lebensqualität der Patienten. Daher stellt die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil zwischen Carfilzomib und Bortezomib bei deutlich längerer Behandlungsdauer unter Carfilzomib ausgeglichen. Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte, wie im Abschnitt Morbidität bereits ausgeführt, ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden. Daher bestehen **keine Hinweise auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotential** von Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003] p-Wert: 0,0526	nicht quantifizierbar
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Monate (Median): n. e. vs. 14,0 HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555] p-Wert: <0,0001	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen	Gesamtansprechrates Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % OR [95 %-KI]: 2,032 [1,519; 2,718] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
	Tiefe der Remission: \geq CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] p-Wert: 0,0005	
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001	
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad \geq 2 Ereignisse: 6,0 vs. 32,0 % OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210] p-Wert: <0,0001	erheblich
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad \geq 3 Ereignisse: 2,2 vs. 8,1 % OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509] p-Wert: <0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung \geq 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 67,0 vs. 81,9 % OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61] p-Wert: <0,0001	
	Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041	
Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung \geq 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 65,3 vs. 81,1 % OR [95 %-KI]: 0,44 [0,32; 0,59] p-Wert: <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 6,5 vs. 3,8 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: $<0,0001$	
Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): 0,0868	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 5 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 61,2 vs. 79,6 % OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54] p-Wert: $<0,0001$	
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Monate (Median): 11,2 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003	
Sicherheit		
Behandlungsdauer	Wochen (Median): 39,9 vs. 26,8	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,3 vs. 98,0 % RR [95 %-KI]: 0,9000 [0,7899; 1,0255] p-Wert: 0,1136	
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 73,2 vs. 66,9 % RR [95 %-KI]: 0,9160 [0,7848; 1,0693] p-Wert: 0,2665	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 48,4 vs. 35,5 % RR [95 %-KI]: 1,701 [1,306; 2,216] p-Wert: 0,5708	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 19,9 vs. 20,8 % RR [95 %-KI]: 0,7066 [0,5203; 0,9409] p-Wert: 0,0175	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,4 vs. 4,6 % RR [95 %-KI]: 0,7214 [0,5286; 0,9844] p-Wert: 0,5697	
CR: Komplette Remission; CTC: Common Terminology Criteria; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib** unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Carfilzomib eröffnet Patienten mit multiplem Myelom eine Chance auf:

- Verlängerung des Überlebens
- Lang anhaltende Krankheitsfreiheit
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität
- Klinisch relevante Reduktion des Risikos für eine therapieinduzierte periphere Neuropathie
- Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität
- Insgesamt gute 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 von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason sind erwachsene Patienten mit multiplen 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 maligner transformierter Plasmazellen gekennzeichnet, die gesteigerte Mengen an monoklonalen, meist funktionslosen Immunglobulinen (M-Proteine) produzieren. Die Erkrankung ist durch heterogene Krankheitsverläufe mit regelhaft wiederkehrenden Rezidiven und zunehmender Refraktärität charakterisiert, die sich in eine die Lebensqualität beeinträchtigende Symptomatik und eine reduzierte Lebenserwartung übertragen. 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 rezidiertem multiplen Myelom ist im Allgemeinen schlecht. Die Lebenserwartung von Patienten nach einem ersten Rezidiv liegt bei etwa drei Jahren. Eine dauerhafte Heilung ist selbst bei 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 bestmöglichen Wiederherstellung bzw. Erhaltung der 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 zu verzögern.

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)

In der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms besteht ein hoher Bedarf an weiteren effektiven und gut verträglichen Therapieregimen, um eine flexible und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie an die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste beste Therapie zu ermöglichen. Ein dringender Bedarf besteht insbesondere an neuen sehr effektiven und gleichzeitig gut verträglichen Therapiekombinationen aus zwei aktiven Substanzen, die das progressionsfreie und das Gesamtüberleben möglichst lang verlängern und die Lebensqualität bewahren.

Die Kombinationen aus Lenalidomid und Dexamethason sowie Bortezomib und Dexamethason stellen aktuell die am häufigsten eingesetzten Zweifachkombinationen in der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms dar. Diese beiden Regime zeigen aber deutliche Limitationen in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Darüber hinaus stehen Patienten seit Kurzem auch Dreifachkombinationen in der Rezidivbehandlung zur Verfügung: Die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) zeigte bei Rezidivpatienten eine bislang nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos um 21 % gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate auf 26,3 Monate. Eine solche Verbesserung konnte mit der Kombination aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason nicht erreicht werden. Diese Dreifachkombinationen können jedoch insbesondere bei Patienten, für die eine Lenalidomid-haltige Behandlung nicht in Frage kommt, nicht eingesetzt werden.

Es besteht daher beim rezidierten und/oder refraktären multiplen Myelom ein hoher Bedarf an neuen effizienten Therapien, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	6.648 (Spanne: 5.248 bis 7.879)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Erwachsene Patienten mit multipl. Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Beträchtlich	6.648 (Spanne: 5.248 bis 7.879)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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 ^b		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^c	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Carfilzomib^d:	189.942,42	Carfilzomib^d:	1.262.737.177,48
			bis		bis
			246.925,14		1.641.558.330,72
		Dexamethason:	224,87	Dexamethason:	1.494.930,65
		bis	bis		
			292,33		1.943.399,20
		Summe ^e :	190.524,28	Summe ^e :	1.266.605.444,12
			bis		bis
			247.681,57		1.646.587.077,36

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Als untere Schwelle sind die Jahrestherapiekosten entsprechend medianer Behandlungsdauer in ENDEAVOR angegeben (siehe Abschnitt 3.3.6).
 c: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation.
 d: Zu bewertendes Arzneimittel.
 e: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.
 Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a	
Carfilzomib ^b :	1.262.737.177,48 bis 1.641.558.330,72 (Spanne: 996.817.795,94 bis 1.945.523.178,06)
Dexamethason:	1.494.930,65 bis 1.943.399,20 (Spanne: 1.180.113,72 bis 2.303.255,46)
Summe ^c :	1.266.605.444,12 bis 1.646.587.077,36 (Spanne: 999.871.445,66 bis 1.951.483.090,03)
<p>a: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation. b: Zu bewertendes Arzneimittel. c: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.</p> <p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>	

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)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro^b		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^c	
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Carfilzomib^d:	189.942,42 bis 246.925,14	Carfilzomib^d:	1.262.737.177,48 bis 1.641.558.330,72
		Dexamethason:	224,87 bis 292,33	Dexamethason:	1.494.930,65 bis 1.943.399,20
		Summe ^e :	190.524,28 bis 247.681,57	Summe ^e :	1.266.605.444,12 bis 1.646.587.077,36
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Als untere Schwelle sind die Jahrestherapiekosten entsprechend medianer Behandlungsdauer in ENDEAVOR angegeben (siehe Abschnitt 3.3.6) c: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation. d: Zu bewertendes Arzneimittel. e: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.</p> <p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a	
Carfilzomib^b:	1.262.737.177,48 bis 1.641.558.330,72 (Spanne: 996.817.795,94 bis 1.945.523.178,06)
Dexamethason:	1.494.930,65 bis 1.943.399,20 (Spanne: 1.180.113,72 bis 2.303.255,46)
Summe ^c :	1.266.605.444,12 bis 1.646.587.077,36 (Spanne: 999.871.445,66 bis 1.951.483.090,03)
a: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten bei Behandlung der gesamten Zielpopulation. b: Zu bewertendes Arzneimittel. c: Einschließlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen. Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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	-	-	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.					

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. Es ergeben sich insbesondere folgende zu beachtende Punkte:

- Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und vier Stunden vor Carfilzomib angewendet werden
- Die Dosierung sollte der Carfilzomib-Toxizität und gemäß Fachinformation entsprechend angepasst werden
- Empfohlene Begleitmedikationen
 - Antivirale Prophylaxe
 - Thromboseprophylaxe
 - Hydratation (insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) oder eine renale Toxizität) und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1
 - 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
- Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden sich u. a. bei Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen in medizinische Behandlung zu begeben
- Überwachungsmaßnahmen
 - Überwachung des Flüssigkeitshaushalts, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS oder eine renale Toxizität
 - Überwachung des Elektrolythaushaltes
 - Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Überwachung der Leberfunktion
- Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen 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 Hämorrhagie und Thrombozytopenie
- Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden
- 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
 - Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung
 - 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 natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät ist zu berücksichtigen, dass dieses Arzneimittel 0,3 mmol (7 mg) Natrium enthält