

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: 14.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

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	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet A)	19
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet B).....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CR	komplette Remission (Complete Response)
CTC	Common Terminology Criteria
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire
EU	Europäische Union
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
NYHA	New York Heart Association
ORR	Gesamtansprechrates
RR	relatives Risiko
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlyse-Syndrom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
Vd	Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	Riesstraße 24 80992 München

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

Name:	Andrea Lebioda
Position:	Health Economics & Outcomes Research Senior Manager
Adresse:	Riesstraße 24 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 und zeigt eine direkte antitumorale Wirkung auf Myelomzellen durch Apoptose-induzierende sowie 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 und Ixazomib hochselektiv und irreversibel an das aktive Zentrum des Proteasoms. Dieser besondere molekulare Mechanismus unterscheidet Carfilzomib ganz wesentlich von Boronat-Proteasom-Inhibitoren und bedingt dadurch 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 deutliche Auswirkung auf die Exposition gegenüber Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen. Daher wird im Gegensatz zu Lenalidomid bei einer bestehenden Niereninsuffizienz keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen.

Elotuzumab und Daratumumab sind monoklonale Antikörper, deren Wirkmechanismus sich maßgeblich von der Proteasom-Inhibition durch Carfilzomib unterscheidet.

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 entweder Lenalidomid und Dexamethason [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	19.11.2015	A
Kyprolis [®] ist in Kombination mit [...] Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	29.06.2016	B
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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. KRd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)
B	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Kd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason.

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

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

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat stattgefunden. Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bortezomib als Monotherapie
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Die genannte zVT ist konsistent zu aktuellen Verfahren in der Indikation des multiplen Myeloms (Erwachsene mit mindestens einer Vortherapie).

Für **Anwendungsgebiet A** – Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason – wird Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason als zVT gewählt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Head-to-Head-Zulassungsstudie ASPIRE dargestellt.

Für **Anwendungsgebiet B** – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason allein – wird Bortezomib in Kombination mit Dexamethason als zVT gewählt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Head-to-Head-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)

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Anwendungsgebiet A)

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) im direkten Vergleich zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) erfolgte anhand der randomisierten Phase III-Studie ASPIRE.

Patienten unter KRd hatten im Vergleich zu Patienten unter Rd ein um 21 % signifikant reduziertes Risiko zu versterben (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,794 [0,667; 0,945]; $p=0,0046$). Das mediane Gesamtüberleben war unter KRd im Vergleich zu Rd um 7,9 Monate verlängert (48,3 Monate im KRd-Arm und 40,4 Monate im Rd-Arm).

Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate gegenüber der zVT und stellt eine signifikante Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 31 % dar (HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834]; $p<0,0001$). KRd zeigte gegenüber Rd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter KRd hatten eine um 35 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792]; $p<0,0001$). Die Gesamtansprechrate war unter KRd um 20 Prozentpunkte verbessert und lag bei 87 % im Vergleich zu 67 % im Rd-Arm (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415]; $p<0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter KRd im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 32 %; Rd: 9 %; RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794]; $p<0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter KRd erreicht (KRd: 70 %; Rd: 40 %; RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982]; $p<0,0001$). Unter KRd konnte zudem eine patientenrelevante Verschlechterung der Symptome „Übelkeit/Erbrechen“, gemessen anhand des krebsspezifischen Fragebogens der European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30, im Vergleich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu Rd um 124 Tage verzögert werden (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23]; p=0,6301). Auch für die Symptomskala „Schmerz“ war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung unter KRd reduziert (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22]; p=0,7906).

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd zeigte sich auch in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde im KRd-Arm die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant um 140 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0388). Eine Verschlechterung der „physischen Funktion“ (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; p=0,0503) und der „Krankheitssymptome“ (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2436) trat unter KRd ebenfalls tendenziell später ein als unter Rd.

Insgesamt wies Carfilzomib im Vergleich zur zVT kein höheres Schadenspotential auf, obwohl es in einer Dreifachkombination (KRd) im Vergleich zur Zweifachkombination Rd angewendet wurde und mit einer um 31 Wochen längeren Behandlungsdauer verbunden war.

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrates, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason allein (Anwendungsgebiet B)

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) im direkten Vergleich zur zVT Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) erfolgte anhand der randomisierten Phase III-Studie ENDEAVOR.

Patienten unter Behandlung mit Kd lebten im Vergleich zu Patienten unter Vd 7,6 Monate länger (medianes Gesamtüberleben 47,6 Monate im Kd-Arm und 40,0 Monate im Vd-Arm). Dies entspricht einer um 21 % signifikant höheren Überlebenschance (HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964]; p=0,0100).

Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Kd-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Vd-Arm. Dies entspricht einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; p<0,0001). Kd zeigte gegenüber Vd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter Kd hatten eine um 45 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658]; p<0,0001). Die Gesamtansprechrates (ORR) lag im Kd-Arm bei 77 % im Vergleich zu 63 % im Vd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14 Prozentpunkte (RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 2,718]; p<0,0001). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter Kd im Vergleich zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vd mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 13 %; Vd: 6 %; RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] $p=0,0005$). Für die Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter Kd statistisch signifikant um 286 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; $p=0,0271$). Darüber hinaus trat unter Kd eine Verschlechterung der Symptomatik „Schmerz“ (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05]; $p=0,1266$) als auch von „Fatigue“ (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; $p=0,2363$) tendenziell später ein.

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd zeigte sich zudem in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Kd-Arm statistisch signifikant um 22 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; $p=0,0041$). Ebenso wurde die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der „physischen Funktion“ (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00]; $p=0,0401$) sowie der „Nebenwirkungen der Behandlung“ des QLQ-MY20 (HR [95 %-KI]: 0,65 [95 %-KI: 0,54; 0,79]; $p<0,0001$) signifikant reduziert. Die Überlegenheit von Kd im Vergleich zur zVT wurde ebenso durch den Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) für die „Neurotoxizität“ (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; $p=0,0003$) bestätigt. Dies unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien im direkten Vergleich zu Bortezomib.

Im Kd-Arm wurden periphere Neuropathien mit Common Terminology Criteria (CTC)-Grad ≥ 2 fünfmal seltener als im Vd-Arm beobachtet (Kd: 6,9 %; Vd: 34,9 %) und schwergradige periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten viermal seltener auf (Kd: 2,4 %; Vd: 9,6 %). Der Vorteil für Carfilzomib im Hinblick auf eine Vermeidung schwergradiger peripherer Neuropathien fiel nach Adjustierung bezüglich der Expositionszeit noch deutlicher aus: Danach lag das Risiko für periphere Neuropathien mit CTC Grad ≥ 2 bei 0,1579 (95 %-KI: 0,0816; 0,3058; $p<0,0001$) und mit CTC Grad ≥ 3 bei 0,1076 (95 %-KI: 0,0736; 0,1573; $p<0,0001$) im Vergleich zu Vd. Insgesamt wies Kd im Vergleich zu Vd ein überlegenes Sicherheitsprofil auf – insbesondere bei Berücksichtigung der Expositionszeit. Die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses adjustiert nach der Expositionszeit war unter Behandlung mit Kd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905]; $p=0,0002$). Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, das zum dauerhaften Absetzen einer Studienmedikation bzw. von Bortezomib oder Carfilzomib führte, war unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268]; $p=0,0104$ bzw. 0,7466 [0,5710; 0,9763]; $p=0,0327$). Das relative Risiko von Kd im Vergleich zu Vd war für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 geringer (RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547]; $p=0,2090$). Keine signifikanten Unterschiede traten sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation zum Tode führten, auf.

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrate, Symptomatik,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

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	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KRd	Ja
B	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Kd	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason.		

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 medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib wurden die beiden randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien ASPIRE und ENDEAVOR herangezogen (Evidenzstufe Ib). Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde für beide Anwendungsgebiete als **Beleg** eingestuft.

Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und eine Heilung ist durch bestehende Therapieoptionen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im überwiegenden Fall nicht möglich. Vor diesem Hintergrund und unabhängig von der Kombination, zeigte Carfilzomib in beiden randomisierten Studien einen signifikanten Überlebensvorteil von nahezu acht Monaten, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, eine hohe Ansprechrate und ein tiefes Ansprechen gegenüber den Vergleichstherapien, bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Für die Kombinationen KRd und Kd wird nachfolgend für das jeweilige Anwendungsgebiet der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur zVT dargelegt.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason**(Anwendungsgebiet A)**

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % und die daraus resultierende Verlängerung des medianen Überlebens um 7,9 Monate durch KRd gegenüber der zVT Rd stellt insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Therapiesituation eine eindeutige und bemerkenswerte Verbesserung der Prognose der Patienten dar. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 26,3 Monate im Vergleich zu 17,6 Monaten unter Rd zeigte sich die Therapie mit KRd klar überlegen. Diese Verbesserung im primären Therapieziel für rezidierte Myelompatienten ist bedeutend, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, weiteren Endorganschäden sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung führen kann. Auch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch neue belastende Behandlungen mit dem Risiko daraus hervorgehender Nebenwirkungen, verzögert werden können. Durch KRd war es möglich, die Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Rd um 35 % zu reduzieren. Insgesamt sind die Tiefe und die Dauer des Ansprechens grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten, da sie nachweislich mit einer Überlebensverlängerung assoziiert sind. Hierbei war KRd im Vergleich zu Rd im Gesamtansprechen und insbesondere in einer verbesserten Qualität (Tiefe) der Remission überlegen. So erreichten Patienten unter KRd mehr als dreimal häufiger eine stringente komplette oder komplette Remission, was mit einer günstigeren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens verbunden war. Des Weiteren trat unter KRd eine Verschlechterung der Symptome „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“ im Vergleich zu Rd deutlich später ein. Insgesamt ist damit im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht, wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesamtgesundheitszustandes/-Lebensqualität wurde unter KRd statistisch signifikant verlängert. Dieser Vorteil von KRd gegenüber Rd wird auch durch Symptom- und Funktionsskalen bestätigt. Es ist hierbei zu betonen, dass die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern im Vergleich zur Zweifachkombination Rd sogar noch verbessert wird. Im Hinblick auf die Nutzendimension gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Insgesamt zeigte Carfilzomib im Vergleich zur zVT kein höheres Schadenspotential. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da KRd eine Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Rd ist und die Behandlungsdauer deutlich länger war. Es bestehen daher **keine Hinweise auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotential** von KRd im Vergleich zu Rd.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet A)

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität^a		
Gesamtüberleben	Monate (Median): 48,3 vs. 40,4 HR [95 %-KI]: 0,794 [0,667; 0,945] p-Wert: 0,0046 ^b	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 26,3 vs. 17,6 HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001 ^b	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 39,0 vs. 24,4 HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792] p-Wert: <0,0001 ^b	
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrare Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR): Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR): Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Dauer der Remission: Monate (Median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001 ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 639 vs. 515 HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23] p-Wert: 0,6301 ^d	
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 484 vs. 481 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22] p-Wert: 0,7906 ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Skala „Gesamtgesundheits- zustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte: Tage (Median): 498 vs. 358 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99] p-Wert: 0,0388 ^d	beträchtlich
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte: Tage (Median): 512 vs. 477 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00] p-Wert: 0,0503 ^d	
Skala „Krankheitssymptome“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte: Tage (Median): 526 vs. 499 HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11] p-Wert: 0,2436 ^d	
Sicherheit^a		
Expositionszeit	Wochen (Median): 88 vs. 57	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,0 vs. 97,9 % RR [95 %-KI]: 1,0215 [0,8865; 1,1770] ^e p-Wert: 0,7691	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 87,0 vs. 83,0 % RR [95 %-KI]: 0,9166 [0,7872; 1,0672] ^e p-Wert: 0,2619	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 65,6 vs. 56,8 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,8168; 1,1702] ^e p-Wert: 0,8054	
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 59,4 % vs. 48,6 % RR [95 %-KI]: 1,0275 [0,8481; 1,2449] ^e p-Wert: 0,7815	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 33,4 vs. 30,1 % RR [95 %-KI]: 0,8796 [0,6855; 1,1287] ^e p-Wert: 0,3134	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Tod \leq 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 9,7 vs. 9,8 % RR [95 %-KI]: 0,7699 [0,4911; 1,2069] ^e p-Wert: 0,2543	
UE, die zum Tode führen	Ereignisse: 11,5 % vs. 10,5 % RR [95 %-KI]: 0,9351 [0,5971; 1,4645] ^e p-Wert: 0,7695	
<p>a: Datenschnitt 28.04.2017. b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. c: Datenschnitt 16.06.2014. d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; CR: komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; mind.: mindestens; ORR: Gesamtansprechrare; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.</p>		

Zusammenfassend ist der **Zusatznutzen von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung gegenüber der zVT Lenalidomid als **beträchtlich** einzustufen.

Die zusätzliche Gabe von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason allein (Rd):

- Signifikant verlängertes Überleben um 7,9 Monate und Erhöhung der Überlebenschancen um 21 %.
- Lang anhaltende Krankheitsfreiheit – progressionsfreies Überleben 26,3 vs. 17,6 Monate und Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 14,6 Monate.
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität.
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität.
- Insgesamt gute Verträglichkeit im Vergleich zur Zweifachkombination.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason allein (Anwendungsgebiet B)

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % und die Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate durch Kd im direkten Vergleich zu Vd stellt eine eindeutige und klinisch äußerst relevante Verbesserung für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Mit einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens von 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Vd-Arm zeigte sich die Therapie mit Kd klar überlegen. Gleichzeitig konnte die Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Therapie unter Kd um 45 % reduziert werden. Neben einem Aufschub des Krankheitsprogresses, werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, hat die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch eine entscheidende Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten. Die Überlegenheit von Kd im direkten Vergleich zu Vd zeigte sich auch beim Ansprechen: So konnte neben der Gesamtansprechrates auch die Qualität (Tiefe) der Remission erhöht und die Remissionsdauer verdoppelt werden. Ein Vorteil zugunsten von Kd konnte zudem für die Symptomatik gezeigt werden. Eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“ wurde unter Carfilzomib verhindert bzw. verzögert. Insgesamt ist damit im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Kd war im Vergleich zu Vd im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität überlegen. Im Hinblick auf „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“, „physische Funktion“ sowie „Nebenwirkungen der Behandlung“ wurde die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität unter Kd im Vergleich zu Vd signifikant verlängert. Auch in weiteren Symptom- und Funktionsskalen wurde dieser Vorteil bestätigt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu dem unter Kd beobachteten geringen Auftreten unerwünschter Ereignisse sowie dem selteneren dauerhaften Absetzen der Therapie. Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Kd für die Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx. Dies unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des deutlich reduzierten Auftretens peripherer Neuropathien. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Insgesamt zeigte Kd im Vergleich zur zVT ein überlegenes Sicherheitsprofil insbesondere bei Berücksichtigung der Expositionszeit. Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte zudem ein signifikanter, klinisch hoch relevanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden, der einen **erheblichen Zusatznutzen** darstellt. Daher ist unter Abwägung der einzelnen Endpunkte für die Nutzendimension Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Kd im Vergleich zu Vd belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet B)

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 47,6 vs. 40,0 HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964] p-Wert: 0,0100 ^b	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001 ^b	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 26,3 vs. 14,4 HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658] p-Wert: <0,0001 ^b	
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrates Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] p-Wert: 0,0005 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 54,3 vs. 28,6 % RR [95 %-KI]: 1,899 [1,612; 2,238] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001 ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 537 vs. 251 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98] p-Wert: 0,0271 ^d	
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 121 HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05] p-Wert: 0,1266 ^d	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Skala „Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 113 vs. 85 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041 ^d	beträchtlich
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 114 HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00] p-Wert: 0,0401 ^d	
Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 196 vs. 113 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: $<0,0001$ ^d	
Skala „Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Tage (Median): 337 vs. 168 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003 ^d	
Sicherheit^a		
Expositionszeit	Wochen (Median): 48 vs. 27	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,7 vs. 98,9 % RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905] ^e p-Wert: 0,0002	beträchtlich
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 81,4 vs. 71,1 % RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547] ^e p-Wert: 0,2090	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,0 vs. 39,9 % RR [95 %-KI]: 1,0321 [0,8556; 1,2450] ^e p-Wert: 0,7411	
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 52,1 vs. 36,0 % RR [95 %-KI]: 1,0069 [0,8257; 1,2278] ^e p-Wert: 0,9462	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 28,7 vs. 25,9 % RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268] ^e p-Wert: 0,0104	beträchtlich
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendes UE	Ereignisse: 25,1 vs. 21,7 % RR [95 %-KI]: 0,7466 [0,5710; 0,9763] ^e p-Wert: 0,0327	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,2 vs. 3,5 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,5193; 1,8404] ^e p-Wert: 0,9442	kein zusätzlicher Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Tode führten	Ereignisse: 6,5 vs. 3,9 % RR [95 %-KI]: 1,0825 [0,6035; 1,9418] ^e p-Wert: 0,7903	
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 2 Ereignisse: 6,9 vs. 34,9 % RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573] ^e p-Wert: <0,0001	erheblich
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 3 Ereignisse: 2,4 vs. 9,6 % RR [95 %-KI]: 0,1579 [0,0816; 0,3058] ^e p-Wert: <0,0001	
<p>a: Datenschnitt 03.01.2017. b: Einseitiger p-Wert. c: Datenschnitt 10.11.2014. d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: mindestens; n. e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrare; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.</p>		

Zusammenfassend ist der **Zusatznutzen von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung gegenüber der zVT Bortezomib als **beträchtlich** einzustufen.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) eröffnet Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd):

- Signifikant verlängertes Überleben um 7,6 Monate und Erhöhung der Überlebenschancen um 21 %.
- Verdoppelung der krankheitsfreien Zeit und Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 11,9 Monate.
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität.
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität.
- Erhebliche Minimierung des Risikos für eine periphere Neuropathie um mehr als 80 %.

- Insgesamt gute Verträglichkeit:
 - Reduktion des Auftretens unerwünschter Ereignisse.
 - Weniger Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

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 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 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 u. a. Knochenläsionen/-frakturen und -schmerzen, Hyperkalzämie, anämiebedingte Fatigue sowie teils schwerwiegende Infektionen, welche durch den sekundären Antikörpermangel mitbedingt sind.

Die Prognose der Patienten mit rezidiertem multiplem 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 aktuell zur Verfügung stehenden Arzneimitteln und der Biologie der Erkrankung ab. Daher ist es besonders wichtig bereits im ersten Rezidiv, die Krankheit mit einer hochwirksamen Therapie zu behandeln und dauerhaft 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 rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myeloms besteht, trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie, ein hoher Bedarf an weiteren effektiven und gut verträglichen Therapieregimen, die das progressionsfreie und das Gesamtüberleben möglichst lang verlängern und die Lebensqualität bewahren. Ziel ist es, eine flexible und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie an die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste beste Therapie zu ermöglichen.

Da die meisten verfügbaren Dreifachkombinationen Lenalidomid beinhalten, steht insbesondere für Patienten, für die eine immunmodulierende Substanz (IMiD)-haltige Therapie nicht in Frage kommt, z. B. aufgrund patientenbedingter oder therapiebedingter Faktoren, aktuell im Wesentlichen die Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) und die Dreifachkombination aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason zur Verfügung. Kd ist bisher die einzige Bortezomib- und IMiD-freie Zweifachkombination mit einem neuartigen Wirkprinzip, die im direkten klinischen Head-to-Head-Vergleich gegenüber Vd geprüft wurde.

Die mit Carfilzomib gezeigte Verbesserung des kompletten und Gesamtansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens, die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in zwei Phase III-Studien und die deutlich reduzierte Rate schwerer peripherer Neuropathien im direkten Vergleich mit Bortezomib unterstreichen die hohe Wirksamkeit von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) als auch in Kombination mit Dexamethason allein (Kd).

Durch Carfilzomib kann der hohe Bedarf an effizienten Therapien beim rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myelom, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen, gedeckt werden. Dies gilt sowohl für Patienten, die eine IMiD-haltige Therapie erhalten können durch die hochwirksame Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) als auch für Patienten, die für eine Behandlung mit einem IMiD nicht in Frage kommen, durch die Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason (Kd).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 1-11: 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.	4.700 bis 7.000
B		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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	4.700 bis 7.000
B				

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 1-13 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 1-13: 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. KRd	Carfilzomib:	89.909,24	Carfilzomib:	422.573.428,00 bis 629.364.680,00
		Lenalidomid:	96.968,95	Lenalidomid:	455.754.065,00 bis 678.782.650,00
		Dexamethason:	292,33	Dexamethason:	1.373.951,00 bis 2.046.310,00
		<u>Summe:</u>	187.170,52	<u>Summe:</u>	879.701.444,00 bis 1.310.193.640,00
B	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Kd	Carfilzomib:	169.376,28	Carfilzomib:	796.068.516,00 bis 1.185.633.960,00
		Dexamethason:	292,33	Dexamethason:	1.373.951,00 bis 2.046.310,00
		<u>Summe:</u>	169.668,61	<u>Summe:</u>	797.442.467,00 bis 1.187.680.270,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten im ersten Behandlungsjahr sowie unter Annahme der Behandlung der gesamten Zielpopulation.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
422.573.428,00 bis 1.185.633.960,00

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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. KRd	Carfilzomib:	89.909,24	Carfilzomib:	422.573.428,00 bis 629.364.680,00
		Lenalidomid:	96.968,95	Lenalidomid:	455.754.065,00 bis 678.782.650,00
		Dexamethason:	292,33	Dexamethason:	1.373.951,00 bis 2.046.310,00
		<u>Summe:</u>	187.170,52	<u>Summe:</u>	879.701.444,00 bis 1.310.193.640,00
B	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Kd	Carfilzomib:	169.376,28	Carfilzomib:	796.068.516,00 bis 1.185.633.960,00
		Dexamethason:	292,33	Dexamethason:	1.373.951,00 bis 2.046.310,00
		<u>Summe:</u>	169.668,61	<u>Summe:</u>	797.442.467,00 bis 1.187.680.270,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Theoretischer Wert für maximal anfallende Kosten im ersten Behandlungsjahr sowie unter Annahme der Behandlung der gesamten Zielpopulation. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
422.573.428,00 bis 1.185.633.960,00

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KRd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib: 48.522,88 Dexamethason: 179,89	Bortezomib: 228.057.536,00 bis 339.660.160,00 Dexamethason: 845.483,00 bis 1.259.230,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
				<u>Summe:</u> 48.702,77	<u>Summe:</u> 228.903.019,00 bis 340.919.390,00
		Bortezomib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib: 60.653,60	Bortezomib: 285.071.920,00 bis 424.575.200,00
		Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib: 103.111,12 Pegyliertes, liposomales Doxorubicin: 35.642,37 <u>Summe:</u> 138.753,49	Bortezomib: 484.622.264,00 bis 721.777.840,00 Pegyliertes, liposomales Doxorubicin: 167.519.139,00 bis 249.496.590,00 <u>Summe:</u> 652.141.403,00 bis 971.274.430,00
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Lenalidomid: 96.968,95 Dexamethason: 472,22 <u>Summe:</u> 97.441,17	Lenalidomid: 455.754.065,00 bis 678.782.650,00 Dexamethason: 2.219.434,00 bis 3.305.540,00 <u>Summe:</u> 457.973.499,00 bis 682.088.190,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Kd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib: 48.522,88	Bortezomib: 228.057.536,00 bis 339.660.160,00
				Dexamethason: 179,89	Dexamethason: 845.483,00 bis 1.259.230,00
				<u>Summe:</u> 48.702,77	<u>Summe:</u> 228.903.019,00 bis 340.919.390,00
		Bortezomib als Monotherapie		Bortezomib: 60.653,60	Bortezomib: 285.071.920,00 bis 424.575.200,00
		Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin		Bortezomib: 103.111,12	Bortezomib: 484.622.264,00 bis 721.777.840,00
	Pegyliertes, liposomales Doxorubicin: 35.642,37	Pegyliertes, liposomales Doxorubicin: 167.519.139,00 bis 249.496.590,00			
	<u>Summe:</u> 138.753,49	<u>Summe:</u> 652.141.403,00 bis 971.274.430,00			
	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Lenalidomid: 96.968,95	Lenalidomid: 455.754.065,00 bis 678.782.650,00	
			Dexamethason: 472,22	Dexamethason: 2.219.434,00 bis 3.305.540,00	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
				<u>Summe:</u> 97.441,17	<u>Summe:</u> 457.973.499,00 bis 682.088.190,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason.</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. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
 - 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 bzw. bei der Anwendung zusammen mit P-gb-Substraten
- 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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