

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.01.2021

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	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Übersicht über den Zusatznutzen von KdD gegenüber Kd auf Endpunktebene (Ergebnisse basieren auf der Intention-to-treat (ITT)-Population und Safety-Population)	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem
CD	Cluster of Differentiation
CR	komplette Remission (Complete Response)
CTCAE	allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DRd	Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason
DVd	Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERd	Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IMiD	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-treat
Kd	Carfilzomib und Dexamethason
KdD	Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
MRD-negative CR-Rate	Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission
n.b.	nicht berechenbar
NYHA	New York Heart Association
ORCA	Onyx Response Computational Assessment
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PRO	Patient Reported Outcome
PT	MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA Preferred Term)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rd	Lenalidomid und Dexamethason
RR	relatives Risiko
SAESI	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlyse-Syndrom
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
Vd	Bortezomib und Dexamethason
VDoxo	Bortezomib und pegyliertes liposomales Doxorubicin
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
ZBnT	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
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 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Carfilzomib
Handelsname:	Kyprolis®
ATC-Code:	L01XX45
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36895
Pharmazentralnummer (PZN)	12405564 12405570 11182843
ICD-10-GM-Code	C90.00 Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission C90.01 Multiples Myelom: In kompletter Remission
Alpha-ID	I21328 C90.00 I31059 C90.01

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 1-4 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 1-4: 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 Daratumumab und Dexamethason, mit [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	17.12.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: 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 [...], mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	19.11.2015
Kyprolis [®] ist in Kombination mit [...] oder mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	29.06.2016

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Carfilzomib, Daratumumab und Dexamethason (KdD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (VDoxo) oder • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) oder • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) oder • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd) oder • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) oder • <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)</u> oder • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) oder • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Daratumumab und Dexamethason oder mit [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 11.10.2019 stattgefunden. Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von KdD gegenüber der ZVT Kd auf Grundlage der relevanten Zulassungsstudie CANDOR dargestellt. Kd wurde vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen am 15.02.2018 bewertet. Der beträchtliche Zusatznutzen basiert auf einem klinisch bedeutsamen Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben (PFS) sowie einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Krankheits- und Therapie-spezifischen Symptomatik.

Amgen sieht die Zweifachkombinationen Rd und Vd als nicht mehr zweckmäßig im Anwendungsgebiet an. Der G-BA beschloss für die ZVT KRd, Kd, DVd sowie DRd gegenüber den Zweifachkombinationen Rd beziehungsweise Vd im Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Kombination ERd wurde gegenüber der ZVT Rd ein geringer Zusatznutzen beschlossen. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften wider, welche die oben genannten Dreifachkombinationen und die Zweifachkombination Kd als Therapien im Anwendungsgebiet empfehlen.

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 KdD im direkten Vergleich zur ZVT Kd erfolgte anhand der randomisierten Phase III Studie CANDOR.

Patienten unter KdD hatten im Vergleich zu Patienten unter Kd zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ein um 25 % reduziertes Risiko zu versterben (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,745 [0,491; 1,131]; $p = 0,1672$). Ab dem 12. Monat zeigt sich unter KdD eine durchgehend höhere Überlebensrate gegenüber Kd. Der positive Trend des Gesamtüberlebens wird in der Analyse zum zweiten Datenschnitt bestätigt (HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073]; $p = 0,1180$). Das mediane Gesamtüberleben ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im KdD-Arm noch nicht erreicht und liegt im Kd-Arm bei 33,2 Monaten. Eine Meta-Analyse mit den Studien CANDOR und CASTOR (Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason) zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für Dreifachkombinationen aus einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason im Vergleich zu Zweifachkombinationen aus einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]).

Die Wahrscheinlichkeit für Progression oder Tod war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im KdD-Arm um 37 % signifikant geringer als im Kd-Arm (HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854]; $p = 0,0028$). Das mediane PFS (bewertet durch das Independent Review Committee (IRC)) war zum ersten Datenschnitt im KdD-Arm noch nicht erreicht und lag im Kd-Arm bei 15,8 Monaten. Die Sensitivitätsanalyse des PFS (bewertet durch den Sponsor mittels Onyx Response Computational Assessment (ORCA)) zeigt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ein ähnliches Bild (HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770]; $p < 0,0001$). Zum zweiten Datenschnitt zeigt sich, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 27 Monaten in beiden Armen, eine Verbesserung des medianen ORCA-bewerteten PFS um 13,4 Monate für KdD im Vergleich zu Kd (28,6 vs. 15,2 Monate) und eine Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 41 % (HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776]; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist für die Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie (ZBnT) statistisch signifikant zugunsten von KdD (HR [95 %-KI]: 0,412 [0,296; 0,574]; $p < 0,0001$) mit einer klinisch bedeutsamen Risiko-reduktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von 59 %. Unter KdD war die Gesamtansprechrate (ORR) um 9,6 Prozentpunkte signifikant verbessert (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257]; $p = 0,0080$) und lag bei 84,3 % unter KdD im Vergleich zu 74,7 % unter Kd. Eine mindestens komplette Remission (\geq CR) wurde unter KdD im Vergleich zu Kd fast dreimal häufiger erreicht (deskriptiv: 28,5 % vs. 10,4 %). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde häufiger unter KdD erreicht (deskriptiv: 69,2 % vs. 48,7 %). Eine Minimale Resterkrankung (MRD)-negative CR-Rate erreichten unter KdD 12,5 % der Studien-teilnehmer im Vergleich zu 1,3 % unter Kd. Dies ist eine statistisch signifikante Verbesserung um 11,2 Prozentpunkte (RR [95 %-KI]: 9,816 [2,402; 40,110]; $p < 0,0001$). Unter KdD kommt es zudem zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts zu einer signifikanten Verzögerung der Zeit bis zur patientenrelevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der Visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59, 0,99]; $p = 0,0366$).

Die Überlegenheit von KdD gegenüber Kd zeigt sich auch in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Skala Soziale Funktion des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) liegt bei einem Schwellenwert von ≥ 10 Punkten zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil für KdD gegenüber Kd vor (1. Datenschnitt: HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99]; $p = 0,0318$; 2. Datenschnitt: HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; $p = 0,0208$).

Insgesamt weist die Behandlung mit KdD als Dreifachkombination im Vergleich zur ZVT Kd als Zweifachkombination trotz einer längeren medianen Expositionsdauer, und damit einer längeren Beobachtungsdauer für UE (2. Datenschnitt: 19,2 vs. 10,3 Monate), kein höheres Schadenspotential auf.

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, ZBnT, ORR, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit zeigen sich vereinzelt Effektmodifikationen, die nicht konsistent über mehrere Endpunkte hinweg zu erkennen sind. Daraus können keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: 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. KdD	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab		

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 KdD wurde die randomisierte und kontrollierte Zulassungsstudie CANDOR herangezogen (Evidenzstufe Ib). Insbesondere für das Gesamtüberleben, das PFS, die Endpunkte zum Ansprechen, die ZBnT und Endpunkte zur Sicherheit, außer UE jeglichen Schweregrads, wird die Validität der Ergebnisse als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von Patient Reported Outcomes (PRO), wurden unverblindet erhoben, weshalb für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Nutzaussagen zu diesen Endpunkten wurden als Anhaltspunkt eingestuft. Zudem wurden die Nutzaussagen der Endpunkte UE jeglichen Schweregrads aufgrund der fehlenden Verblindung als Anhaltspunkt bewertet.

Das Gesamtüberleben zeigt, basierend auf nicht finalen Daten, bereits zum ersten Datenschnitt einen positiven Trend, der sich im zweiten Datenschnitt weiter verstärkt. Dass sich unter Carfilzomib-Behandlung ein positiver Trend im Gesamtüberleben mit reiferen Daten zu einem signifikanten Vorteil verändern kann, wurde bereits mit Kd im Vergleich zu Vd gezeigt. Zudem zeigt die Meta-Analyse zu den Studien CANDOR (KdD vs. Kd) und CASTOR (DVd vs. Vd) einen signifikanten Überlebensvorteil für Dreifachkombinationen aus einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason im Vergleich zu Zweifachkombinationen aus einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason. Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Erkrankung stellt die Reduktion des Mortalitätsrisikos

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber der ZVT eine eindeutige klinisch relevante therapeutische Verbesserung für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar. Für die Nutzendimension Mortalität wird ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Behandlung mit KdD erzielt gegenüber Kd eine signifikante Verlängerung des PFS. Diese Verbesserung im primären Therapieziel für rezidivierte 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. Unter KdD ist das Risiko, eine nachfolgende Therapie initiieren zu müssen, im Vergleich zu Kd signifikant um 59 % reduziert. Insgesamt sind die Tiefe und die Dauer des Ansprechens grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten. Hier war KdD im Gesamtansprechen und in der verbesserten Qualität (Tiefe) der Remission ebenfalls überlegen. So erreichten Patienten unter KdD dreimal häufiger eine mindestens komplette Remission sowie eine höhere MRD-negative CR-Rate. Des Weiteren trat unter KdD eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) im Vergleich zu Kd signifikant später auf. Aufgrund der Abschwächung schwerer Symptome und der spürbaren Linderung der Myelom-Erkrankung liegt für die Nutzendimension Morbidität ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht, wird in der Therapie des multiplen Myeloms neben der Verlängerung des PFS insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Unter der Behandlung mit KdD war zu beobachten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Kd sogar reduziert werden konnte. Im Hinblick auf die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** belegt.

Insgesamt zeigt die Dreifachkombination KdD trotz einer längeren Expositionszeit im Vergleich zur gut verträglichen Zweifachkombination Kd **keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über den Zusatznutzen von KdD gegenüber Kd auf Endpunktebene (Ergebnisse basieren auf der Intention-to-treat (ITT)-Population und Safety-Population)

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,745 [0,491; 1,131] p-Wert: 0,1672 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. 33,2 HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073] p-Wert: 0,1180 <u>Zusätzliche Meta-Analyse CANDOR und CASTOR (Dreifachkombination vs. Zweifachkombination)</u> HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidity		
PFS	Primäranalyse: PFS nach IRC <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. 15,8 HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854] p-Wert: 0,0028 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. 15,8 HR [95 %-KI]: 0,629 [0,465; 0,852] p-Wert: 0,0025 Sensitivitätsanalyse: PFS nach ORCA <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. 15,3 HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770] p-Wert: < 0,0001 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): 28,6 vs. 15,2 HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
ZBnT	Monate (Median): n.b. vs. 17,3 HR [95 %-KI]: 0,412 [0,296; 0,574] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Ansprechen	ORR Ereignisse: 84,3 vs. 74,7 % RR [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257] p-Wert: 0,0080	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	MRD-negative CR-Rate Ereignisse: 12,5 vs. 1,3 % RR [95 %-KI]: 9,816 [2,402; 40,110] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik ^{a,c} Skala Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): 12,9 vs. 17,8 HR [95 %-KI]: 1,41 [1,01; 1,97] p-Wert: 0,0419 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): 12,9 vs. 18,2 HR [95 %-KI]: 1,31 [0,95; 1,80] p-Wert: 0,0948	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
EQ-5D-VAS ^a	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): 6,6 vs. 4,7 HR [95 %-KI]: 0,80 [0,61; 1,03] p-Wert: 0,0738 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): 6,6 vs. 4,7 HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99] p-Wert: 0,0366	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Skala Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) ^c	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99] p-Wert: 0,0318	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Sicherheit		
Expositionsdauer	<u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): 16,2 vs. 10,3 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): 19,2 vs. 10,3	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 1,7 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,200 [0,961; 1,498] p-Wert: 0,1087	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
SUE	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 10,3 vs. 13,2 HR [95 %-KI]: 1,152 [0,872; 1,521] p-Wert: 0,3165	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ^b	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 1,7 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,193 [0,956; 1,490] p-Wert: 0,1197	
SUE ohne Progressionsereignisse ^b	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 10,4 vs. 13,2 HR [95 %-KI]: 1,152 [0,871; 1,525] p-Wert: 0,3185	
UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten	Ereignisse: 22,4 vs. 24,8 % OR [95 %-KI]: 0,874 [0,555; 1,376] p-Wert: 0,5602	
UE, die zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führten	Ereignisse: 21,1 vs. 21,6 % OR [95 %-KI]: 0,973 [0,606; 1,560] p-Wert: 0,9043	
UE, die zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führten	<u>1. Datenschnitt</u> Ereignisse: 10,7 vs. 24,2 % RR [95 %-KI]: 0,443 [0,289; 0,679] p-Wert: 0,0003	
	<u>2. Datenschnitt</u> Ereignisse: 14,0 vs. 24,2 % RR [95 %-KI]: 0,577 [0,389; 0,856] p-Wert: 0,0087	
AESI für Carfilzomib	Embolie- und Thromboseereignisse Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,442 [0,229; 0,852] p-Wert: 0,0123	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,508 [1,066; 2,132] p-Wert: 0,0226	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 20,608 [2,832; 149,984] p-Wert: < 0,0001	
	Periphere Neuropathie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,874 [1,021; 3,440] p-Wert: 0,0394	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	<p>Infektionen der Atemwege Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 5,1 vs. 7,6 HR [95 %-KI]: 1,324 [1,030; 1,701] p-Wert: 0,0280</p>	
	<p>Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,226 [1,038; 4,773] p-Wert: 0,0349</p>	
Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib	<p>Akutes Nierenversagen^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,402 [0,163; 0,990] p-Wert: 0,0405 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,436 [0,181; 1,050] p-Wert: 0,0570</p>	
	<p>Herzinsuffizienz Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,372 [0,169; 0,821] p-Wert: 0,0109</p>	
	<p>Embolie- und Thromboseereignisse Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,232 [0,084; 0,640] p-Wert: 0,0021</p>	
	<p>Hämatopoetische Thrombozytopenie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,582 [1,006; 2,486] p-Wert: 0,0457</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	<p>Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses</p> <p><u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,166 [1,010; 4,645] p-Wert: 0,0420</p> <p><u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,399 [1,128; 5,103] p-Wert: 0,0190</p>	
SAESI für Carfilzomib	<p>Akutes Nierenversagen^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses</p> <p><u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,337 [0,125; 0,907] p-Wert: 0,0239</p> <p><u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,410 [0,162; 1,037] p-Wert: 0,0519</p>	
	<p>Infektionen der Atemwege^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses</p> <p><u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,482 [0,920; 2,387] p-Wert: 0,1031</p> <p><u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,614 [1,019; 2,557] p-Wert: 0,0394</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
AESI für Daratumumab	Intravaskuläre Hämolyse ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,169 [0,033; 0,874] p-Wert: 0,0161 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,302 [0,080; 1,13] p-Wert: 0,0607	
Häufige UE nach SOC	Endokrine Erkrankungen ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,472 [0,194; 1,146] p-Wert: 0,0899 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,424 [0,179; 1,003] p-Wert: 0,0444	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 9,4 vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,896 [1,384; 2,599] p-Wert: < 0,0001	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): 4,2 vs. 8,4 HR [95 %-KI]: 1,334 [1,018; 1,748] p-Wert: 0,0367 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): 4,2 vs. 8,4 HR [95 %-KI]: 1,285 [0,986; 1,674] p-Wert: 0,0638	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	Erkrankungen des Immunsystems ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 8,023 [1,071; 60,106] p-Wert: 0,0158 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,718 [0,806; 9,172] p-Wert: 0,0932	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): 3,5 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 1,215 [0,965; 1,531] p-Wert: 0,0973 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): 3,5 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 1,266 [1,008; 1,589] p-Wert: 0,0425	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,350 [0,928; 1,965] p-Wert: 0,1153 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,443 [1,001; 2,081] p-Wert: 0,0480	
Häufige UE nach PT	Diarrhö Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,163 [1,362; 3,437] p-Wert: 0,0008	
	Infusionsbedingte Reaktionen ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,072 [1,226; 13,527] p-Wert: 0,0133 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,176 [1,260; 13,838] p-Wert: 0,0113	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	Periphere sensorische Neuropathie ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,599 [1,074; 19,690] p-Wert: 0,0238 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,929 [1,158; 20,983] p-Wert: 0,0167	
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC	Erkrankungen der Nieren und Harnwege Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,450 [0,214; 0,944] p-Wert: 0,0301	
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT	Thrombozytopenie ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,557 [0,990; 2,449] p-Wert: 0,0543 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,570 [0,999; 2,468] p-Wert: 0,0494	
Häufige SUE nach SOC	Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^a Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,351 [0,138; 0,890] p-Wert: 0,0211 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,416 [0,173; 1,004] p-Wert: 0,0443	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Darstellung des Ergebnisses des zweiten Datenschnitts aufgrund einer relevanten Änderung (statistisch oder im Ausmaß) zum ersten Datenschnitt.</p> <p>b: Progressionsereignisse sind definiert als das Auftreten eines multiplen Myeloms und Plasmozytoms.</p> <p>c: Ausschließlich Skalen mit signifikanten Effekten dargestellt.</p> <p>AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IRC: Independent Review Committee; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; KI: Konfidenzintervall; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; n.b.: nicht berechenbar; ORCA: Onyx Response Computational Assessment; ORR: Gesamtansprechrage; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie</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 der therapeutischen Ziele bei der Behandlung gegenüber der ZVT Kd als mindestens **gering** einzustufen.

Die Studie CANDOR zeigt für KdD im Vergleich zu Kd:

- Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Reduktion des Sterberisikos um 24 %).
- Eine Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder Tod um 37 %.
- Eine Verlängerung der Zeit bis zu einer benötigten nachfolgenden Therapie (Median KdD noch nicht erreicht vs. Kd 17,3 Monate).
- Eine Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität sowie eine höhere MRD-negative CR-Rate.
- Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik.
- Eine insgesamt gute Verträglichkeit im Vergleich zur Zweifachkombination.

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 bis vier 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 Verbesserung 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 weiterhin hoher Bedarf an effektiven und gut verträglichen Therapieregimen, die das progressionsfreie und das Gesamtüberleben deutlich verlängern und die Lebensqualität bewahren oder verbessern. Ziel ist es, eine an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie an die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste optimale Therapie zu ermöglichen.

Es rücken dabei unter anderem Patienten mit einer Lenalidomid-Refraktärität in den Fokus. Laut medizinischen Experten sind hier vor allem solche Therapieregime notwendig, die keine immunmodulierende Substanz (IMiD), insbesondere Lenalidomid, beinhalten. Liegt bei rezidivierten Patienten eine durch Bortezomib oder Bortezomib-Kombinationen bedingte Vorschädigung (insbesondere periphere Neuropathien) oder eine myelombedingte periphere Neuropathie vor, gibt es derzeit zudem wenige Therapiealternativen. Mehrere Leitlinien empfehlen deshalb einen Wechsel des Wirkmechanismus nach der Erstlinientherapie, wenn eine Refraktärität aufgetreten ist.

Durch Carfilzomib kann der hohe Bedarf an effizienten Therapien beim rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myelom, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen, gedeckt werden. KdD stellt mit seinem positiven Nutzen-Risiko-Profil neben KRd und Kd die dritte effektive Therapiekombination mit Carfilzomib für Patienten mit rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myelom im Allgemeinen dar.

Aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten von Patienten mit multiplen Myelom, des erhöhten Risikos für Komplikationen sowie einer vorliegenden Refraktärität auf Vortherapien sind effiziente und gut verträgliche Lenalidomid- und Bortezomib-freie Substanzkombinationen wie KdD ein klinisch relevanter Baustein für die Behandlung rezidivierter und / oder refraktärer Myelompatienten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: 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. KdD	4.700 bis 7.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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. KdD	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	gering	4.700 bis 7.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KdD	Carfilzomib: 166.527,18 € Daratumumab: 136.644,20 € Dexamethason: 118,40 € - 227,97 € <u>Summe:</u> 303.289,78 € - 303.399,35 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 363,54 € - 364,54 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 8.022,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 311.675,32 € - 311.785,89 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Werte sind gerundet dargestellt und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 %.

KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KdD	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Carfilzomib: 166.527,18 € Dexamethason: 236,81 € <u>Summe:</u> 166.763,99 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,00 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 6.318,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 173.081,99 €
		Carfilzomib in Kombination Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Carfilzomib: 88.399,80 € Lenalidomid: 98.876,83 € Dexamethason: 188,50 € <u>Summe:</u> 187.465,13 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,00 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 6.156,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 193.621,13 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KdD	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib: 33.962,24 € Pegyliertes, liposomales Doxorubicin: 19.657,20 € <u>Summe:</u> 53.619,44 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,00 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 3.240,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 56.859,44 €
		Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib: 16.981,12 € - 33.962,24 € Dexamethason: 72,86 € - 145,73 € <u>Summe:</u> 17.053,98 € - 34.107,97 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,00 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 1.296,00 € - 2.592,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 18.349,98 € - 36.699,97 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KdD	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Lenalidomid: 98.876,83 € Dexamethason: 304,50 € <u>Summe:</u> 99.181,33 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,00 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 0,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 99.181,33 €
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Elotuzumab: 85.855,20 € Lenalidomid: 98.876,83 € Dexamethason: 183,54 € <u>Summe:</u> 184.915,57 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 231,85 € - 233,09 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 2.130,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 187.277,41 € - 187.278,66 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KdD	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Daratumumab: 136.138,61 € Lenalidomid: 98.876,83 € Dexamethason: 105,13 € <u>Summe:</u> 235.120,57 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 348,39 € - 349,35 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 1.633,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 237.101,96 € - 237.102,91 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Daratumumab: 124.300,47 € Bortezomib: 33.962,24 € Dexamethason: 120,68 € <u>Summe:</u> 158.383,39 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 318,10 € - 318,97 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 4.083,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 162.784,49 € - 162.785,36 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. KdD	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Pomalidomid: 94.226,35 € Bortezomib: 53.066,00 € Dexamethason: 227,70 € <u>Summe:</u> 147.520,05 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,00 € Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe): 4.050,00 € <u>Gesamtkosten:</u> 151.570,05 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Werte sind gerundet dargestellt und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 %. KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</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 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
 - Bezüglich weiterer begleitender Arzneimittel (inklusive Medikation vor und nach der Daratumumab-Infusion) sind die entsprechenden Fachinformationen von Daratumumab und Dexamethason zu berücksichtigen.
 - Ausreichende 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
 - 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
 - Bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer / -kochsalzarmer) Diät ist zu berücksichtigen, dass dieses Arzneimittel 0,3 mmol (7 mg) Natrium enthält
- 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-Glykoproteins (P-gb)-Substraten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Für die Anwendung bei den folgenden Patienten liegen keine Informationen vor:
 - Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
 - Anwendung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien
 - Anwendung bei Schwangeren und Stillenden
 - Anwendung bei Kindern und Jugendlichen