

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Panobinostat (Farydak®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Multiples Myelom

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 25.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: CRAB-Kriterien, Klinik und Symptome	14
Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für das Multiple Myelom IMWG (18, 30).....	15
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des symptomatischen Multiplen Myeloms ISS (31).....	15
Tabelle 3-4: EBMT Bewertungskriterien für das Therapieansprechen der EBMT (34).....	16
Tabelle 3-5: IMWG Bewertungskriterien für das Therapieansprechen (35).	17
Tabelle 3-6 Inzidenz und Fünfjahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland für das Jahr 2011	21
Tabelle 3-7 Inzidenz und Fünfjahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland für das Jahr 2011 nach Altersgruppen.....	22
Tabelle 3-8 Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland.....	23
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-10 Vergleich der Prognose der Inzidenzentwicklung des Multiplen Myeloms in Deutschland auf Basis der RKI-Berichtsdaten von 2012 und den aktuellen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut im Jahr 2015	25
Tabelle 3-11 Abgeleitete Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Panobinostat für Deutschland.....	26
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	42
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	44
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	45

Tabelle 3-21: Empfohlenes Dosierungsschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 1-8)..... 50

Tabelle 3-22: Empfohlenes Dosisschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 9-16)..... 50

Tabelle 3-23: Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken 63

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AVP	Apothekenverkaufspreis
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRAB	Hyperkalzämie, Nierenschäden, Anämie und Knochenschäden (Calcium, Renal insufficiency, Anemia or Bone lesions)
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
EBMT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplant
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLC	Freie Leichtkette (Free Light Chain)
ft4	freies Thyroxin-4
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDAC	Histon-Deacetylase
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulatorische Substanzen (Immunomodulatory Drugs, eingetragenes Warenzeichen IMiD®)
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	Internationales System zur Einstufung des Krankheitsstadiums (International Staging System)
KOF	Körperoberfläche
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein

MR	Minimale Remission (Minimal Remission)
PASS	Post-authorization Safety Study
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
RKI	Robert-Koch-Institut
rrMM	rezidiertes oder refraktäres Multiples Myelom
sCR	stringente komplette Remission (stringent Complete Remission)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Remission)
β2-M	Beta-2-Mikroglobulin

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dieses Dossier behandelt das Anwendungsgebiet von Panobinostat. Diese neue Wirksubstanz ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Panobinostat im Jahr 2012 den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten (1). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Panobinostat ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. In der aktiv-kontrollierten Zulassungsstudie PANORAMA-1 wurde Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (MM) mit der Kombination von Bortezomib und Dexamethason verglichen (2). Ergänzend wurde in der zweiten Zulassungsstudie PANORAMA-2 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panobinostat an Patienten mit rezidiviertem MM untersucht, die refraktär gegenüber der letzten Therapie mit Bortezomib waren (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zu diesem Thema hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie bereits dargelegt, handelt es sich bei Panobinostat um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*). Der medizinische Zusatznutzen gilt als belegt, das Ausmaß wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Panobinostat als *Orphan Drug* auf Grundlage der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats von 2009 (1), aus dem SGB V, der Verfahrensordnung des G-BA (4) und aus Angaben des Unternehmens sowie aus den Zulassungsstudien zu Panobinostat (2, 3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. 2015 Contract No.: EMA/COMP/683787/2012.
2. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Corradini P, Chuncharunee S, Lee J-J, Schlossman RL, Shelekhova T, Yong K, Tan D, Numbenjapon T, Cavenagh JD, Hou J, LeBlanc R, Nahi H, Qiu L, Salwender H, Pulini S, Moreau P, Warzocha K, White D, Bladé J, Chen W, de la Rubia J, Gimsing P, Lonial S, Kaufman JL, Ocio EM, Veskovski L, Sohn SK, Wang M-C, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Corrado C, Bengoudifa B-R, Binlich F, Richardson PG. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1195-206.

3. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, Mukhopadhyay S, Ondovik MS, Khan M, Paley CS, Lonial S. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013;122(14):2331-7. Epub 2013/08/21.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. BAnz AT 15.04.2015 B2. 2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Pathogenese des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung. Betroffen sind die Plasmazellen des Immunsystems, die für die Synthese und Sekretion von Antikörpern verantwortlich sind. Transformierte Plasmazellklone (maligne MM-Zellen) vermehren sich dabei ungehemmt und akkumulieren im Knochenmark. Dabei können die malignen Zellklone an verschiedenen Stellen im Knochenmark (daher der Begriff „Multiples“ Myelom) oder als einzelner Herd auftreten (Plasmozytom). Da entartete MM-Zellen aus einem einzelnen Plasmazellklon hervorgehen, sezernieren die malignen Zellen den gleichen monoklonalen, aber funktionslosen Antikörper bzw. Antikörperfragmente (M-Protein, Paraprotein). Diese M-Proteine lassen sich meist im Serum oder Urin der Patienten mit MM nachweisen (1). Häufig werden hierbei die Immunglobulin (Ig)-Klassen G und A gefunden. Seltener sind dagegen IgM-, IgD- und IgE-Antikörper (2) oder leichte Ketten-Antikörperfragmente (3).

Die Pathogenese des MM beruht auf zahlreichen genetischen Veränderungen der MM-Zellen, wobei der genaue Mechanismus der Progression weitgehend unbekannt ist. Hinzu kommen Veränderungen der Knochenmarkumgebung sowie epigenetische Modifikationen der MM-Zellen (4, 5). Die genetischen Veränderungen erhöhen zum einen die Teilungsrate und Überlebensfähigkeit der MM-Zellen und ermöglichen so die klonale MM-Zellexpansion im Knochenmark (6, 7). Zum anderen bedingen diese Veränderungen auch die zunehmende Refraktärität der Erkrankung, also ein Versagen der MM-Therapie, wodurch das verfügbare Behandlungsspektrum zunehmend eingeschränkt wird (7, 8). Translokationen und Mutationen

führen zu einer verstärkten Bildung zellulärer wachstumsfördernder Regulatorproteine und Signalmediatoren (9). Sekundär werden bei etwa jedem zweiten Patienten mit MM zusätzliche Chromosomen (Hyperdiploidien) beobachtet (10). Da die MM-Zellklone primär im Knochenmark lokalisiert sind, spielt auch die Interaktion mit dem umgebenden Gewebe eine wichtige Rolle für die Expansion maligner Plasmazellen: Die Zellen des umgebenden Knochenmarks bilden zahlreiche Wachstumsfaktoren, die das Teilungsverhalten und die Überlebensfähigkeit der MM-Zellen beeinflussen. Hierzu zählen Botenstoffe des Immunsystems (Interleukine), Wachstumsfaktoren und entzündungsfördernde Proteine (11).

In den letzten Jahren wurde zunehmend auch die Bedeutung epigenetischer Modifikationen für die MM-Pathogenese erkannt (12). Epigenetische Veränderungen beeinflussen die Genexpression, sind jedoch im Gegensatz zu genetischen Mutationen reversibel. Zu den häufigsten epigenetischen Modifikationen zählt die Abspaltung einer Acetylgruppe an Histonproteinen (N-terminale Histon-Deacetylierung), wodurch der betroffene DNA-Bereich stark kondensiert und somit „stillgelegt“ wird (*Gene Silencing*). Die Deacetylierung, die durch die Enzymfamilie der Histon-Deacetylase (HDAC) vermittelt wird, unterdrückt häufig die Bildung von Faktoren, die einem unkontrollierten Tumorwachstum entgegenwirken können (13). Entsprechend wird in vielen Tumoren eine HDAC-Überexpression mit niedriger Histon-Acetylierung beobachtet, die sich in der vermehrten Zellimmortalisierung und Proliferation manifestiert (14, 15).

Klinische Symptomatik

Nach einer asymptomatischen Frühphase manifestiert sich das MM zunächst in eher unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Schmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwellungen, einer erhöhten Hämatom- und Blutungsneigung und Infekten, darunter häufig Pneumonien und Harnwegsinfekte. Ein seltenes Frühsymptom ist zudem das Hyperviskositätssyndrom mit starkem Anstieg der Gesamtproteinkonzentration im Blutserum, was zu Sehstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen und Schleimhautblutungen führen kann (16). Die Erkrankungsstadien des MM werden unterschieden nach Anzahl und Malignität der Plasmazellen im Knochenmark, nach Serum- oder Urin-Konzentration der M-Proteine, nach Anzahl und Schwere der Symptome und Endorganschäden sowie nach Anzahl und Intensität der Therapierückfälle (Refraktärität).

Die **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)** entspricht einem prämaligen Erkrankungsbild (17). Die Anzahl klonaler Plasmazellen im Knochenmark ist ebenso begrenzt ($\leq 10\%$) wie die Serumkonzentration der M-Proteine ($< 30\text{ g/l}$) (3). Das Krankheitsbild ist asymptomatisch (5).

Das **schwelende (*smoldering*) MM** verläuft ebenfalls asymptomatisch, zählt jedoch wegen der relativ großen Menge an vorhandenen Myelomzellen im Knochenmark ($\geq 10\%$) und der hohen M-Protein-Konzentration im Serum ($\geq 30\text{ g/l}$) bereits als malignes Erkrankungsstadium (17).

Das **aktive oder symptomatische MM** ist durch das Auftreten der typischen Endorganschäden charakterisiert. Die Symptomatik umfasst Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie sowie Knochenschädigungen und wird als CRAB-Syndrom (*Calcium, Renal insufficiency, Anemia or Bone lesions*) bezeichnet (Tabelle 3-1). Das Vorliegen eines einzelnen CRAB-Kriteriums reicht als Behandlungsindikation aus (16-18). Die frühen Symptome in diesem Stadium sind mit einer allgemeinen Leistungsminderung, Schwäche und Knochenschmerzen zunächst unspezifisch. Aufgrund der Expansion maligner Zellen im Knochenmark und der entsprechend hohen M-Protein-Synthese treten mit voranschreitender Erkrankung zunehmend spezifische und schwere Symptome auf. Der erhöhte Kalzium-Serumspiegel resultiert aus der Kalziumfreisetzung geschädigter Knochen (19). Albuminurie und Nierenschäden bis hin zum Nierenversagen werden durch die mit der malignen Zellvermehrung einhergehenden Steigerung der M-Protein-Synthese verursacht (20-22). Die M-Proteine lagern sich in Organen ab und schädigen diese dadurch (Amyloidose). Am häufigsten betroffen sind neben der Niere das Herz (diastolische Relaxationsstörung, Herzseptum- und Herzwandverdickung, Proarrhythmie), der Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Gewichtsverlust), die Leber (Organomegalie, Insuffizienz) und das Nervensystem (orthostatische Dysregulation, periphere Neuropathie) (23). Die Anämie resultiert aus der Verdrängung und Beeinträchtigung der normalen funktionstüchtigen Zellen des blutbildenden Systems. Maligne MM-Zellen infiltrieren das umgebende Knochengewebe (Osteolyse) und rufen Knochenschäden hervor. Die multiplen Läsionen verursachen Knochenschmerzen und pathologische Frakturen. Zudem bedingt die Knochenmark-Insuffizienz neben der Anämie auch eine Leukopenie und Thrombozytopenie. Die daraufhin beeinträchtigte Immunabwehr bedingt zahlreiche Infekte, die zu den häufigsten sekundären Todesursachen von Patienten mit MM gehören (24, 25).

Tabelle 3-1: CRAB-Kriterien, Klinik und Symptome

CRAB-Kriterium	Klinik und Symptome
Hyperkalzämie (C)	Serum-Kalzium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwerts. Verwirrtheit, Dehydrierung, Konstipation, Müdigkeit, Schwäche, Nierenschäden.
Niereninsuffizienz (R)	Serum-Kreatinin > 173 mmol/l (> 2,0 mg/dl). Kreislaufbeeinträchtigung, Müdigkeit, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen.
Anämie (A)	Hämoglobin < 10g/dl oder $\geq 2,0$ g/l unterhalb des unteren Normwerts. Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit.
Knochenschäden (B)	Osteopenie, Osteoporose, lytische Läsionen, Knochenbrüche, Wirbeleinbrüche. Knochenschmerzen, Schwellung, pathologische Frakturen, Nerven- und Rückenmarksverletzungen, periphere Neuropathien.
(Zusätzlich) Infektanfälligkeit	Erhöhte Infektanfälligkeit und verlängerte Genesungszeit, wiederkehrende bakterielle Infektionen.

Als weitere Symptome des MM können eine erhöhte Serum-Viskosität und Koagulationsstörungen, venöser Thromboembolismus, rektale Blutungen, Hypertension, Herzinsuffizienz und Verlust des Sehvermögens auftreten (1, 26, 27). Charakteristische weitere Symptome des fortschreitenden MM sind Weichteilplasmozytome in verschiedenen Geweben. Häufig sind Leber, Milz, Lymphknoten, Gehirn, Gastrointestinaltrakt oder die oberen Atemwege betroffen (28). Die meist spät auftretende Plasmazell-Leukämie ist mit einem schlechten Therapieansprechen und kurzen Überlebenszeiten assoziiert (29).

Diagnose und Stadieneinteilung

Die Diagnose des symptomatischen und behandlungsbedürftigen MM erfolgt nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) (18, 30). Diese berücksichtigen die CRAB-Kriterien, den M-Protein-Nachweis im Serum oder Urin, den Nachweis von mindestens 10 % klonaler Plasmazellen im Knochenmark oder den Nachweis eines Plasmozytoms (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für das Multiple Myelom IMWG (18, 30)

Hauptkriterien	CRAB Hyperviskosität Amyloidose Wiederkehrende Infektionen
Zusätzliche Kriterien	Klonale Plasmazellen im Knochenmark ($\geq 10\%$) Plasmozytom M-Protein in Serum/Urin

Zur Stadieneinteilung des symptomatischen MM wird heute meist das *International Staging System* (ISS) angewendet (31). Das ISS basiert primär auf den Parametern $\beta 2$ -Mikroglobulin- und Albumin-Konzentration im Serum. Es dient neben der Identifikation von Hochrisikopatienten auch der Überlebensprognose (Tabelle 3-3) (32). Mehr als 70 % der Patienten mit MM befinden sich im Stadium 3, das die ungünstigste Prognose aufweist (33).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des symptomatischen Multiplen Myeloms ISS (31)

	ISS-Kriterien (Serumkonzentrationen)	Prognose (medianes Überleben)
Stadium 1	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$; Albumin $\geq 3,5 \text{ g/dl}$	62 Monate
Stadium 2	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$; Albumin $< 3,5 \text{ g/dl}$ oder: $\beta 2M 3,5\text{--}5,5 \text{ mg/l}$	44 Monate
Stadium 3	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/l}$	29 Monate

Der individuelle Therapieverlauf und -erfolg wird anhand standardisierter klinischer Ansprechkriterien beurteilt, wie die der *European Group for Blood and Bone Marrow Transplant* (EBMT) (34) oder der IMWG (30, 35). Beide bewerten zur Beurteilung des Therapieerfolgs die wesentlichen klinischen Symptome und Parameter: die Veränderungen der Anzahl und Größe lytischer Knochenläsionen, die Größenveränderung beim Weichteilplasmozytom, den Anteil der Plasmazellen im Knochenmark, die Konzentration der M-Proteine und die Hyperkalzämie. Die IMWG-Kriterien bewerten zusätzlich das Auftreten leichter Antikörperketten im Serum (Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5).

Tabelle 3-4: EBMT Bewertungskriterien für das Therapieansprechen der EBMT (34)

Kriterium						
Grad des Therapieansprechens	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	Plasmozytom	Plasmazellen im Knochenmark	Skelettstatus	Kalzium (Serum)
Complete Remission CR	negativ ≥ 6 Wochen	negativ ≥ 6 Wochen	ohne Befund	< 5 %	stabil	normal
Partial Remission PR	≥ 50 % Abnahme (Serum) ≥ 6 Wochen > 90 % (> 200 mg) Abnahme (Urin) ≥ 6 Wochen		50 % Größenabnahme		stabil	
Minimal Remission MR	25 – 49 % Abnahme (Serum) ≥ 6 Wochen 50 – 89 % (> 200 mg) Abnahme (Urin) ≥ 6 Wochen		25 – 49 % Größenabnahme		stabil	
Stable Disease SD	Level stabil (innerhalb 25 % des Vor-Therapiewerts) > 3 Monate					
Progressive Disease PD	> 25 % (> 5 g/l im Serum) > 25 % (> 200 mg im Urin)		Größenzunahme, neue Läsionen	> 25 % Zunahme	Größenzunahme, neue Läsionen	Hyperkalzämie

Tabelle 3-5: IMWG Bewertungskriterien für das Therapieansprechen (35).

Kriterium					
Grad des Ansprechens	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	FLC-Quotient	Weichteil-manifestation	Plasmazellen (Knochenmark)
Stringent Complete Remission sCR		negativ (Serum, Urin)	normal	negativ	keine klonalen Zellen
Complete Remission CR		negativ (Serum, Urin)		negativ	< 5 %
Very good Partial Remission VGPR	≥ 90 % Abnahme (Serum) <i>und</i> < 100 mg / 24h (Urin) <i>oder</i> negativ (Serum, Urin)	positiv			
Partial Remission PR	≥ 50 % Abnahme (Serum) <i>und</i> ≥ 90 % Abnahme (Urin) <i>oder</i> < 200 mg / 24h (Urin)		≥ 50 % Reduktion	≥ 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	≥ 50 % Reduktion (wenn ≥ 30 % vor Therapie und M-Protein und FLC-Quotient nicht bestimmbar)
Stable Disease SD	Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR und PD nicht erfüllt.				
Progressive Disease PD (mindestens 2 der Kriterien erfüllt oder neue Symptome*)	≥ 25 % Anstieg (Serum) <i>und</i> absolut $\geq 0,5$ g/dl <i>und/oder</i> ≥ 25 % Anstieg (Urin) <i>oder</i> absolut ≥ 200 mg / 24h (Urin)		> 25 % Anstieg	Neuauftreten oder Progression	> 25 % Anstieg <i>und</i> absoluter Anteil ≥ 10 %
FLC-Quotient: Quotient aus beteiligter und nicht-beteiligter Leichtkette. *Neue Symptome wie Zunahme der Größe und Zahl von Knochenläsionen und Plasmozytomen oder Hyperkalzämie.					

Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz erhalten haben (36).

Die Wahl der Therapie des MM in der rezidivierten oder refraktären Therapiesituation (siehe auch Abschnitt 3.2.2) richtet sich nach den individuellen Erkrankungs- und Patientencharakteristika, nach Art und Zahl der vorausgegangenen Therapien sowie nach der Qualität und Dauer des Ansprechens auf die jeweils vorangegangene Therapielinie (37). Eine Therapieentscheidung wird entsprechend der vorliegenden CRAB-Kriterien getroffen, wobei auch weitere individuell begleitende Symptome, wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, Schmerzen, das Hyperviskositätssyndrom oder der M-Protein-Anstieg die Notwendigkeit einer MM-Therapie anzeigen können.

Bei fast allen Patienten mit MM unter Chemotherapie schreitet die Erkrankung weiter fort, sodass sich nach fünf Jahren nur circa 20 % der Patienten in Remission befinden (38). Eine Krankheitsprogression (Rezidiv) tritt bei insgesamt etwa 95 % der Patienten auf (8). Der individuelle Krankheitsverlauf ist dabei sehr verschieden und hängt von einer Vielzahl von Parametern, wie dem Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und anderen prognostischen Faktoren, ab. Ein unbehandeltes MM führt bei 50 % der Patienten in weniger als einem Jahr zum Tod (39). Mit konventioneller Therapie überleben Patienten im Median drei bis vier Jahre, nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation fünf bis sieben Jahre (5, 40).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Unbehandelt besitzt das MM eine 50-prozentige Mortalität innerhalb von sechs Monaten (8). Mit Einführung der Chemotherapie mit Melphalan/Prednison in den sechziger Jahren konnte das mediane Überleben auf drei bis vier Jahre erhöht werden (5, 41). In den achtziger Jahren wurde die Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation eingeführt. Ab dem Jahr 2000 folgte die Einführung neuer Substanzen mit anderen Wirkmechanismen (Bortezomib, immunmodulatorische Substanzen, wie Lenalidomid). Bei etwa 50 % der Patienten kann vorübergehend eine Komplettremission mit Krankheitskontrolle erzielt werden und so das Gesamtüberleben von Patienten mit MM verbessert werden (42, 43). Auch durch die Einführung der autologen Stammzelltransplantation und der Etablierung neuer Medikamente konnten therapeutische

Fortschritte erzielt werden (44-47). Im Jahr 2010 betrug die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit MM in Deutschland dennoch etwa 45 %, allerdings mit deutlich steigender Sterblichkeit mit Dauer der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4).

Aufgrund der hohen Therapiebelastung kommen für die autologe Stammzelltherapie nur schätzungsweise 40 % aller Patienten mit MM in Frage (48, 49), und zwar vorwiegend jüngere Patienten bis etwa 65 Jahre mit gutem Allgemeinzustand bei nicht eingeschränkten Organfunktionen und ohne relevante Komorbiditäten (50). Für Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, wird in Europa eine melphalanhaltige Erstlinientherapie in Kombination mit einer der neueren Substanzen (meist Thalidomid oder Bortezomib) empfohlen (51, 52). Auch wenn Patienten vorübergehend auf die medikamentöse Therapie ansprechen, ist das Multiple Myelom von einem regelhaften Wiederkehren der Erkrankungssymptomatik (Rezidiv) und bei fortschreitendem Verlauf von einer zunehmenden Refraktärität gegenüber den verfügbaren Therapien geprägt. Die Phasen des Therapieansprechens (Remission) werden dabei immer kürzer, die Prognose für Patienten mit rrMM verschlechtert sich sukzessive (1, 45, 46, 53-57).

Eine Krankheitsprogression tritt bei insgesamt etwa 95 % der Patienten auf, nur 46 % der Patienten haben im ersten Jahr nach Behandlungsbeginn noch keine zweite Therapielinie erhalten. Die Ansprechdauer verkürzt sich zwischen erster und zweiter Linie von knapp zehn Monaten auf nur noch rund sieben Monate (8). Austherapierte Patienten mit rrMM haben eine mediane Gesamtüberlebenserwartung von circa neun Monaten (58). Die Ausdehnung der Remissionsphasen ist daher ein wichtiges therapeutisches Ziel (59). Zur Gestaltung der Therapie bei rrMM gibt es keine generellen Empfehlungen (23, 37). Therapieoptionen für diese Situationen hängen von der Primärtherapie ab (60). Zu berücksichtigen sind hier aufgetretene Nebenwirkungen der vorausgegangenen Therapien, die Aggressivität der Erkrankung, der Endorgan-Status des Patienten (z. B. Knochenmarksreserve, Nierenfunktion, Immundefizienz) und bestehende Komorbiditäten (42). Letztere nehmen im Verlauf der Erkrankung zu (51) bzw. resultieren meist aus den kumulativen Toxizitäten der bereits durchlaufenen Therapielinien (37, 61, 62). Bei geeigneten Patienten kann bei einem Erst-Rezidiv eine Wiederholung einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltherapie erwogen werden. Eine Rezidiv-Therapie mit allogenen Stammzellen ist derzeit kein etablierter Standard (63). In einigen Arbeiten wird der allogenen Stammzelltransplantation eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei nur geringer Wirksamkeit bescheinigt (64).

Die Möglichkeiten für die weitere medikamentöse Therapie des rrMM hängen auch davon ab, welche Substanzen in der Vortherapie bereits eingesetzt wurden. Im Wesentlichen stehen zur Behandlung des rrMM die zwei Substanzklassen zur Verfügung, die bereits in der medikamentösen Erstlinientherapie eingesetzt werden können: der Proteasom-Inhibitor Bortezomib und die Substanzklasse der immunmodulatorisch wirkenden Substanzen (IMiD). Bortezomib kann zur Behandlung des rrMM als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin oder Dexamethason eingesetzt werden (65). Zur IMiD-basierten Therapie des rrMM stehen Lenalidomid und in der dritten Therapielinie Pomalidomid nach erfolgter Vortherapie mit Lenalidomid und Bortezomib zur Verfügung. (53, 56, 66, 67). Waren neue

Substanzen (Bortezomib oder Lenalidomid) bereits Bestandteil der Vortherapie des rrMM, kann ein Wechsel zwischen den Substanzklassen oder Einzelsubstanzen vorgenommen werden oder, bei einer langen Remissionsdauer und geringer Toxizität, kann die jeweilige Wiederholung der Behandlung erwogen werden (60).

Trotz der Erfolge der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (50) bei geeigneten Patienten und der Verfügbarkeit der neueren Substanzen (43, 68) bleibt die Prognose für Patienten mit rrMM aufgrund individueller Therapieeinschränkungen (24) und der in der Therapiesituation vorliegenden Resistenzentwicklung gegenüber den verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen (58) nach wie vor sehr ungünstig. Die Mortalität ist mit zunehmender Krankheitsprogression trotz der bisherigen Therapieerfolge hoch. Sind die Patienten bereits refraktär auf die neueren Substanzen, ist die Lebenserwartung im Allgemeinen nochmals geringer (58). Hieraus resultiert ein weiterhin grundlegender Bedarf an neuen und wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit MM in der rezidierten oder refraktären Behandlungssituation. Der pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat bietet mit seinem neuen Wirkmechanismus der Aggreosomenhemmung in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason einen wirksamen und zugleich verträglichen neuen Therapieansatz für Patienten mit rrMM, die bereits mit zwei Therapielinien, darunter Bortezomib und einer immunmodulatorischen Substanz, vorbehandelt sind.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Spezifische Daten für Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz des rrMM im Anwendungsgebiet von Panobinostat sind nicht publiziert. Zugelassen ist Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiples Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

In Europa und in den USA repräsentiert das Multiple Myelom circa 1 % aller Krebserkrankungen und 10 % aller hämatologischen Tumore (34, 69). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (70, 71). Für den deutschen Versorgungskontext stellen die Gesundheitsberichterstattung Bund (Robert-Koch-Institut) und Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (Robert-Koch-Institut) eine valide Informationsquelle zur Abschätzung

der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms dar. Im Jahr 2011 stand das Multiple Myelom (näherungsweise dokumentiert durch die ICD-10-Diagnosegruppe C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) in Deutschland für nahezu 1,37 % aller Krebserkrankungen insgesamt (ICD-10-Code C00-C97 ohne C44) (72). Der Anteil anderer Indikationen außer der des Multiplen Myeloms in der Diagnosegruppe C90 gilt als vernachlässigbar (73). Laut des RKI-Berichts *Krebs in Deutschland* lag die Inzidenzrate des MM in Deutschland im Jahr 2010 bei Männern bei 8,4 und bei Frauen bei 6,7 je 100.000 Personen (74). Altersstandardisiert nach Europabevölkerung betrug die Inzidenzrate 5,7 (Männer) und 3,7 (Frauen) je 100.000 Personen (74). Das RKI geht bis zum Jahr 2014 von einem Anstieg der Inzidenzrate auf 9,2 (Männer) und 7,4 (Frauen) aus, altersstandardisiert 5,7 (Männer) und 3,9 (Frauen) je 100.000 Personen. Die jüngst verfügbaren aktuellsten Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut bestätigen den prognostizierten Anstieg. Für das Jahr 2011 betrug die ermittelte Inzidenzrate 8,9 (Männer) und 7,1 (Frauen) je 100.000 Personen. Altersstandardisiert nach Europabevölkerung betrug die Inzidenzrate 5,9 (Männer) und 3,9 (Frauen) je 100.000 Personen (72).

Im Jahr 2011 betrug der Anteil des Multiplen Myeloms an Neuerkrankungen in Deutschland bei Frauen 1,3 % aller Krebserkrankungen (ICD-10-Code C00-C97 ohne C44) und bei Männern 1,4 % (72). Tabelle 3-6 zeigt die für Deutschland vorliegenden absoluten Zahlen zu Inzidenz und Fünfjahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms für das Jahr 2011. Insgesamt wurden 6.560 Neuerkrankungen mit ICD-10-Diagnose C90 für das Jahr 2011 dokumentiert, die Fünfjahres-Prävalenz ist mit 18.478 Personen angegeben (72).

Tabelle 3-6 Inzidenz und Fünfjahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland für das Jahr 2011

ICD-10-Diagnose: C90	Inzidenz^a	Fünfjahres-Prävalenz^a
Frauen	2.969	8.281
Männer	3.591	10.197
Insgesamt	6.560	18.478
a: Daten für Deutschland, Jahr 2011; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Datenbankabfrage am 28.04.2015 (72).		

Getrennt nach Altersgruppe zeigt sich bei beiden Geschlechtern eine mit zunehmendem Alter steigende Anzahl Erkrankter (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7 Inzidenz und Fünfjahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland für das Jahr 2011 nach Altersgruppen

ICD-10-Diagnose: C90	Altersgruppe (Jahre)					
	0 – 44	45 – 54	55 – 64	65 – 74	≥75	Insgesamt
Inzidenz ^a						
Frauen	53	182	501	925	1.308	2.969
Männer	78	276	625	1.162	1.450	3.591
Insgesamt	126	458	1.126	2.087	2.758	6.560
Fünfjahres-Prävalenz ^b						
Frauen	163	638	1.396	2.610	3.474	8.281
Männer	282	915	1.898	3.403	3.699	10.197
Insgesamt	445	1.553	3.294	6.013	7.173	18.478
a: Eigene Addition auf Basis der Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten für das Jahr 2011; Datenbankabfrage am 28.04.2015 / verifiziert am 21.08.2015 (72). b: Daten für Deutschland für das Jahr 2011 des Zentrums für Krebsregisterdaten; Datenbankabfrage am 28.04.2015 / verifiziert am 21.08.2015 (72).						

Für den jüngeren Zeitraum von 2012 bis 2015 liegen keine Zahlen zur geschlechts- und altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz des MM in Deutschland vor. Für das Jahr 2015 ergibt sich eine Abschätzung der Fünfjahres-Prävalenz und Inzidenz als Fortschreibung der verfügbaren RKI-Daten aus dem Zeitraum bis einschließlich 2011. Wie aus Tabelle 3-8 ersichtlich, ergibt sich daraus eine geschätzte Inzidenz des MM von 7.088 und eine Fünfjahres-Prävalenz von 19.382 für das Jahr 2015 in Deutschland.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Prognosen zur Inzidenz und Prävalenz in den nächsten fünf Jahren wurden auf Basis der Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut für die Jahre 2010 und 2011 fortgeschrieben. Daraus ergibt sich ein geschätzter Anstieg der Inzidenz des MM von 7.088 im Jahr 2015 auf 7.748 im Jahr 2020. Im selben Zeitraum steigt die geschätzte Fünfjahres-Prävalenz in Deutschland von 19.382 auf 20.512 Personen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8 Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Inzidenz ^a	6.428	6.560	6.692	6.824	6.956	7.088	7.220	7.352	7.484	7.616	7.748
Fünfjahres-Prävalenz ^a	18.252	18.478	18.704	18.930	19.156	19.382	19.608	19.834	20.060	20.286	20.512

a: Eigene Hochrechnung auf Basis der jährlichen Wachstumsrate für Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2011; Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage am 28.04.2015 / verifiziert am 21.08.2015 (72).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	2.448 (2.426-2.470)	2.135 (2.115-2.154)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle

Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In seinem Beschluss zur Frühen Nutzenbewertung von Pomalidomid im Februar 2014 geht der Gemeinsame Bundesausschuss für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet von einer Zielpopulationsgröße von 1.900 GKV-Patienten in Deutschland aus, d. h. von Patienten innerhalb der Versichertengemeinschaft der Gesetzlichen Krankenversicherung mit einem rezidierten oder refraktären MM, die mindestens zwei Vortherapien einschließlich Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben (75). Dieser Feststellung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegt eine Abschätzung der Einjahres-Prävalenz für diese Population für Deutschland für das Jahr 2013 aus dem Nutzendossier zu Pomalidomid zugrunde. Sie beträgt insgesamt 2.186 Personen basierend auf 1.897 GKV-Patienten und einem GKV-Versicherten-Anteil in der deutschen Gesamtbevölkerung von 86,9 %. In der modellhaften Herleitung wurden dazu für verschiedene Inputfaktoren jeweils Schätzer ermittelt (Low-, Basis- und High-Szenario). Davon ausgehend wurden als Basis-Szenario im Endergebnis 1.897 GKV-Patienten geschätzt (73). Diese Schätzung wurde als valide angesehen und vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beschluss zur Frühen Nutzenbewertung als Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Pomalidomid (Bortezomib- und Lenalidomid-vorbehandelte Patienten mit rrMM) festgehalten (75).

Die im Nutzendossier zu Pomalidomid (73) beschriebene modellhafte Herleitung zur Einjahres-Prävalenz des rrMM in der GKV-Versichertenpopulation basierte auf mehreren Inputfaktoren:

- Inzidenzzahlen für *Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen* (ICD-10 C90) auf Basis des RKI-Berichts, 8. Auflage, 2012 (76).
- Anteil an Patienten mit Smouldering MM.
- Fünfjahres-Überlebensraten von MM-Patienten in Deutschland.
- Verweildauer von Patienten mit Stammzelltherapie pro Therapielinie.
- Verweildauer von Patienten ohne Stammzelltherapie pro Therapielinie.
- Anteil der Zielpopulation (Bortezomib- und Lenalidomid-vorbehandelte Patienten) an der Gesamtprävalenz des MM.

Für die in diese Prävalenzschätzung eingegangenen Inzidenzraten können zum aktuellen Zeitpunkt neuere Daten berücksichtigt werden. Das Ergebnis der ursprünglichen Schätzung zu Inzidenz und Prävalenz basierte auf dem Bericht des Robert-Koch-Instituts zu Krebs in Deutschland von 2012 (8. Auflage von 2012). Inzwischen liegt der Bericht des Robert-Koch-Instituts in seiner 9. Auflage von 2013 mit aktualisierten Zahlen zu Inzidenzraten vor. Zusätzlich können aktuellere Inzidenz-Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten beim Robert-Koch-Institut bis zum Erfassungsjahr 2011 berücksichtigt werden. Für weitere zwei der im Modell verwendeten Inputfaktoren (Überlebensraten und Anteil der Zielpopulation an der Gesamtprävalenz des MM in Deutschland) ergeben sich weitere Abweichungen zu den ursprünglichen Modellannahmen. Deren quantitativer Einfluss auf die resultierende

Modellschätzung zur Patientenzahl im Anwendungsgebiet ist jedoch nicht eindeutig quantifizierbar. Für die Überlebensraten beim MM lässt sich aus dem aktuellen RKI-Bericht aus dem Jahr 2013 (74) ein grundsätzlich positiver Trend erkennen. Bei den Unterschieden im Anwendungsgebiet zwischen Panobinostat (mindestens zwei Vorbehandlungen darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz) und Pomalidomid (mindestens zwei Vorbehandlungen darunter Bortezomib und Lenalidomid) kann davon ausgegangen werden, dass dadurch kein nennenswerter Unterschied beim Anteil von Patienten im jeweiligen Anwendungsgebiet an der Gesamtheit der Patienten mit MM in Deutschland besteht. Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak® (Panobinostat) werden in der großen Mehrheit Lenalidomid als immunmodulatorische Substanz in der Vortherapie erhalten haben.

Für die **Prognose der Inzidenz und Prävalenz** für das Jahr 2015 und die folgenden fünf Jahre wurden die aktuell verfügbaren Daten linear vorangeschrieben (RKI-Report in der 9. Auflage von 2013, Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert-Koch-Institut). Tabelle 3-10 stellt die Ergebnisse der ursprünglichen Berechnung, basierend auf den Ausgangsdaten des RKI-Berichts von 2012, den aktuellen Zahlen des Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut gegenüber. Demnach muss aktuell von einer im Durchschnitt 12 % höheren Inzidenz pro Jahr ausgegangen werden (Einzeljahre: 11 bis 13 %), als im ursprünglichen Modell veranschlagt war, das dem vorliegenden G-BA-Beschluss zur Größe der Zielpopulation zugrunde lag.

Tabelle 3-10 Vergleich der Prognose der Inzidenzentwicklung des Multiplen Myeloms in Deutschland auf Basis der RKI-Berichtsdaten von 2012 und den aktuellen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut im Jahr 2015

Jahr	Inzidenz												
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015 ^a	6.233	6.493	6.428	6.560	6.692	6.824	6.956	7.088	7.220	7.352	7.484	7.616	7.748
Basierend auf RKI-Bericht, 2012 ^b	5.630	5.723	5.817	5.912	6.000	6.099	6.199	6.301	6.404	6.509	6.616	6.725	6.835
Abweichung in %	11	13	11	12	12	12	12	13	13	13	13	13	13

a: Eigene Prognose auf Basis der jährlichen Wachstumsrate bezogen auf Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Datenbankabfrage am 28.04.2015 (72).
b: Prognose auf Basis der jährlichen Wachstumsrate gemäß RKI-Bericht von 2012 aus dem Nutzendossier zu Pomalidomid (73).

Auf Basis der aktuell verfügbaren jüngeren Informationen zu den jährlichen Inzidenzen (Tabelle 3-10) ergibt sich die in Tabelle 3-11 zusammengefasste aktuelle Schätzung für die Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation von Panobinostat.

Tabelle 3-11 Abgeleitete Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Panobinostat für Deutschland

G-BA-Feststellung zur Anzahl der GKV-Patienten im Jahr 2013 ^a				1.900
GKV-Versichertenanteil im Jahr 2013				86,9 %
Ursprüngliche Anzahl der Patienten insgesamt (Datenbasis für das Jahr 2013)				2.186
Inputfaktor für die Modellberechnung	Ursprüngliche Berechnungsgrundlage (Jahr 2013)	Aktualisierte Berechnungsgrundlage (Jahr 2015)	Resultierender Korrekturfaktor	
Inzidenz	RKI-Bericht 2012; Datenbasis 2008/2009	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut; Datenbasis 2010/2011	+12 % (11-13%) ^b	2.448 (2.426-2.470)
Aktuelle Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Datenbasis für das Jahr 2015)				2.448 (2.426-2.470)
GKV-Versichertenanteil im Jahr 2015 ^c				87,2 %
Anzahl der GKV-Patienten auf Basis aktueller Informationen				2.135 (2.115-2.154)
a: G-BA-Beschluss (75)				
b: Vergleiche Tabelle 3-10				
c: Berechnungsgrundlage: 70,7 Mio. GKV-Versicherte (Stand: Juli 2015) (77); Gesamtbevölkerung: 81,1 Mio. (Stand: September 2014) (78)				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	beträchtlich	2.135

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im zugelassenen Anwendungsgebiet von Panobinostat (Zielpopulation) ist das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens beträchtlich.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nichtsystematisch. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert-Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 28.04.2015 mit Verifizierung am 21.08.2015 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut), zuletzt am 21.08.2015 (Bundesministerium für Gesundheit) und am 04.05.2015 mit Verifizierung am 21.08.2015 (Statistisches Bundesamt).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2004;351(18):1860-73.
2. Keren DF. Monoclonal gammopathies. In: McClatchey KD, editor. Clinical laboratory medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1448-57.
3. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, San Miguel J, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B, Scientific Advisors of the International Myeloma F. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association / EHA. 2003;4(6):379-98.
4. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2005:340-5.
5. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet. 2009;374(9686):324-39.
6. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. Nature reviews Cancer. 2002;2(3):175-87.
7. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nature reviews Cancer. 2012;12(5):335-48.
8. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Lust JA, Larson DR, Kyle RA, Greipp PR. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2004;79(7):867-74.

9. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J, Jr. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(1):296-303.
10. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C, Groupe Francais de Cytogenetique H. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2001;98(7):2229-38.
11. Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, Hideshima T, Chauhan D, Richardson PG, Munshi NC, Anderson KC. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2007;21(6):1007-34.
12. Smith EM, Boyd K, Davies FE. The potential role of epigenetic therapy in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2010;148(5):702-13.
13. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128(4):683-92.
14. Weichert W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies. *Cancer letters*. 2009;280(2):168-76.
15. Weichert W, Roske A, Gekeler V, Beckers T, Stephan C, Jung K, Fritzsche FR, Niesporek S, Denkert C, Dietel M, Kristiansen G. Histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in prostate cancer and HDAC2 expression is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy. *British journal of cancer*. 2008;98(3):604-10.
16. Durie GM. Multiple Myeloma. Concise Review of the Disease and Treatment Options. www.myeloma.org: International Myeloma Foundation; 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 2015 28.05.2015]; Abrufbar unter: <http://myeloma.org/pdfs/Concise%20Review.pdf>.
17. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57(5):301-18.
18. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57.
19. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1046-60.
20. Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorders. In: Kasper DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 656-62.
21. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW, International K, Monoclonal Gammopathy Research G. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(1):43-51.
22. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone marrow research*. 2011;2011:493697.
23. Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Ludwig H, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. Multiples Myelom Leitlinie. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 10.09.2014]; Abrufbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html>.
24. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet*. 2004;363(9412):875-87.
25. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2001;51(5):273-85; quiz 86-9.

26. Maza I, Vlodayvsky E, Eliakim RA. Rectal bleeding as a presenting symptom of AL amyloidosis and multiple myeloma. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2010;2(1):44-6.
27. Vazquez FJ, Sobenko N, Schutz N, Altszul M, Lagruta I, Mateos MV, Fantl D. Acute loss of vision as the initial symptom of multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2012;12(2):148-50.
28. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, Gertz M, Kumar S, Mikhael J, Roy V, Kyle RA, Lacy MQ. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011;25(6):906-8.
29. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, Hajek R, San Miguel JF, Sezer O, Sonneveld P, Kumar SK, Mahindra A, Comenzo R, Palumbo A, Mazumber A, Anderson KC, Richardson PG, Badros AZ, Caers J, Cavo M, LeLeu X, Dimopoulos MA, Chim CS, Schots R, Noeul A, Fantl D, Mellqvist UH, Landgren O, Chanan-Khan A, Moreau P, Fonseca R, Merlini G, Lahuerta JJ, Blade J, Orłowski RZ, Shah JJ. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780-91.
30. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV, International Myeloma Working G. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
32. Durie BG. Role of new treatment approaches in defining treatment goals in multiple myeloma--the ultimate goal is extended survival. *Cancer treatment reviews*. 2010;36 Suppl 2:S18-23.
33. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
34. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British journal of haematology*. 1998;102(5):1115-23.
35. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J, International Myeloma Workshop Consensus P. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-5.
36. Novartis. Fachinformation Farydak. 2015.

37. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*. 2012;26(1):73-85.
38. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 1994;330(7):484-9.
39. Osgood EE. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer chemotherapy reports Part 1*. 1960;9:1-10.
40. Munshi NC. Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2008:297.
41. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *European journal of haematology*. 2012;89(4):311-9.
42. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, Rosinol L, Boccadoro M, Cavo M, Lokhorst H, Zweegman S, Terpos E, Davies F, Driessen C, Gimsing P, Gramatzki M, Hajek R, Johnsen HE, Leal Da Costa F, Sezer O, Spencer A, Beksac M, Morgan G, Einsele H, San Miguel JF, Sonneveld P. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-29.
43. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-20.
44. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, Stewart AK, Turturro F, Rifkin R, Wolf J, Estevam J, Mulligan G, Shi H, Webb IJ, Rajkumar SV. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-82.
45. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology G. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(3):431-6.
46. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(21):4319-23.
47. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, Avigan DE, Xie W, Ghobrial IM, Schlossman RL, Mazumder A, Munshi NC, Vesole DH, Joyce R, Kaufman JL, Doss D, Warren DL, Lunde LE, Kaster S, Delaney C, Hideshima T, Mitsiades CS, Knight R, Esseltine DL, Anderson KC. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-86.
48. Knauf W, Abenhardt W, Aldaoud A, Nusch A, Grugel R, Munz M, Hartmann H, Marschner N, Group TLNS. Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany--data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). *Oncology research and treatment*. 2014;37(11):635-6.

49. Knauf W, Kellermann L, Borquez D, Brendel K, Buschmann D, Ehlers T, Georg C, Poenisch W, Goldschmidt H. Treatment of multiple myeloma in Germany – an update of a representative multicentre health care survey 2004-2011. 2011. Abrufbar unter: <https://www.oncologyinformationservice.com/de/publications/>.
50. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giral S, Brinchen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Blade J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BG, Lonial S, Imwg. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009;23(10):1716-30.
51. Abedinpour F, Ostermann H, Fischer N. Klinik. In: Straka C, Dietzfelbinger H, editors. *Manual Multiples Myelom*. 4 ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2012.
52. Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wasch R, Spencer A, Patriarca F, Knop S, Bruno B, Gramatzki M, Morabito F, Kropff M, Neri A, Sezer O, Hajek R, Bunjes D, Boccadoro M, Straka C, Cavo M, Polliack A, Einsele H, Palumbo A. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(8):1424-43.
53. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foa R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckij M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD, Multiple Myeloma Study I. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2123-32.
54. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *The oncologist*. 2003;8(6):508-13.
55. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(26):2609-17.
56. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckij M, Zeldis JB, Knight RD, Multiple Myeloma Study I. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2133-42.
57. Osada H, Tatematsu Y, Saito H, Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of class II histone deacetylase genes is associated with poor prognosis in lung cancer patients. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004;112(1):26-32.
58. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, Haessler J, Feather J, Hoering A, Moreau P, LeLeu X, Hulin C, Klein SK, Sonneveld P, Siegel D, Blade J, Goldschmidt H, Jagannath S, Miguel JS, Orłowski R, Palumbo A, Sezer O, Rajkumar SV, Durie BG, International Myeloma Working G. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.

59. Ocio EM, Mateos MV, San-Miguel JF. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. Expert opinion on investigational drugs. 2012;21(8):1075-87.
60. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. Der Onkologe. 2014;20(3):250-6.
61. Cook G, Campbell JD. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. Blood reviews. 1999;13(3):151-62.
62. Noonan K, Borrello I. The immune microenvironment of myeloma. Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society. 2011;4(3):313-23.
63. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B, Kumar A. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of hematology & oncology. 2013;6:2.
64. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD, Devine S, Djulbegovic B, Faber EA, Jr., Gasparetto C, Huff CA, Kassim A, Medeiros BC, Meredith R, Raje N, Schriber J, Singhal S, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Treon SP, Tricot G, Weber DM, Yahalom J, Yunus F. Multiple myeloma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2011;9(10):1146-83.
65. Janssen. Fachinformation Velcade - Stand: Januar 2015. 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
66. Celgene. Fachinformation Revlimid - Stand: März 2015. 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
67. Celgene. Fachinformation Imnovid - Stand: Mai 2015. 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
68. Fischer N, Lang N, Dietzfelbinger H, Wendtner CM, Abedinpour F. Primärtherapie nicht transplantabler Patienten. . In: Straka C, Dietzfelbinger H, editors. Manual Multiples Myelom. 4 ed. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2012.
69. Collins CD. Problems monitoring response in multiple myeloma. Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society. 2005;5 Spec No A:S119-26.
70. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2003;78(1):21-33.
71. Lamerz R. Epidemiologie In: Straka C, Dietzfelbinger H, editors. Manual Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2012.
72. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenabfrage am 28.04.2015. [Online-Datenbank]. 2015 [Abgerufen am 28.04.2015]. Abrufbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.
73. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pomalidomid (Imnovid®) - Modul 3A. 2013. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-362/2013-08-30_Modul3A_Pomalidomid.pdf.
74. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

Pomalidomid vom 20.02.2014. 2014. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_BAnz.pdf.

76. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.

77. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Juli 2015. 2015. Abrufbar unter:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherung/KM1_Januar_bis_Juli_2015.pdf.

78. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschland (Stand September 2014) 2014 [Zuletzt aktualisiert 2015; abgerufen am 28.05.2015]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt

werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	Zyklisch: 1 Zyklus = 21 Tage	8 – 16 Zyklen	6 je Zyklus
Bortezomib				Zyklus 1 – 8: bis 75 Jahre: je 4 über 75 Jahre: je 2
Dexamethason				Zyklus 9 – 16: je 2
				Zyklus 1 – 8: bis 75 Jahre: je 8 über 75 Jahre: je 4
				Zyklus 9 – 16: bis 75 Jahre: je 4 über 75 Jahre: je 2
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen der zugelassenen und in der Fachinformation von Farydak[®] (Panobinostat) angegebenen Anwendung von Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason in Dreifach-Kombination (1). Die Fachinformation von Farydak[®] (Panobinostat) empfiehlt für die Zyklen 9 bis 16 eine um die Hälfte reduzierte Anwendungshäufigkeit von Bortezomib und Dexamethason auf einmal

(Bortezomib) und zweimal (Dexamethason) pro Woche. Bei Patienten über 75 Jahren, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und den Begleiterkrankungen, wird eine reduzierte Gabe von einmalig Bortezomib und einmalig Dexamethason pro Behandlungswoche bereits ab dem ersten Zyklus empfohlen (1). Bei den für Bortezomib und Dexamethason in Tabelle 3-13 angegebenen Spannen handelt es sich um die bei Kombinationsbehandlung mit Panobinostat minimal bis maximal notwendige Anzahl der Behandlungstage während eines 21-tägigen Behandlungszyklus.

Für das aktuelle Verfahren zur Nutzenbewertung war keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen, entsprechend entfallen diesbezügliche Angaben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	Zyklisch: 1 Zyklus = 21 Tage	48 – 96 entspricht 8 – 16 Zyklen
Bortezomib			bis 75 Jahre: 32 – 48 über 75 Jahre: 16 – 32 entspricht 8 – 16 Zyklen
Dexamethason			bis 75 Jahre: 64 – 96 über 75 Jahre: 16 – 32 entspricht 8 – 16 Zyklen
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	48 - 96	10 – 20 mg	480 mg – 1.920 mg
Bortezomib		bis 75 Jahre: 32 - 48 über 75 Jahre: 16 - 32	2,457 mg	bis 75 Jahre: 78,62 mg – 117,94 mg über 75 Jahre: 39,31 mg – 78,62 mg
Dexamethason		bis 75 Jahre: 64 - 96 über 75 Jahre: 16 - 32	20 mg	bis 75 Jahre: 1.280 mg – 1.920 mg über 75 Jahre: 320 - 640 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen der zugelassenen und in der Fachinformation von Farydak[®] (Panobinostat) angegebenen

Anwendung von Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason in Dreifach-Kombination (1). Die empfohlene Bortezomib-Dosierung beträgt $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF). Für die Berechnung des Verbrauchs von Bortezomib pro Gabe in mg wurde eine durchschnittliche KOF von $1,89 \text{ m}^2$ angenommen. Die KOF wurde nach der Formel von DuBois und DuBois ermittelt: $\text{KOF} = 0,007184 \times (\text{Größe in cm})^{0,725} \times (\text{Gewicht in kg})^{0,425}$. Grundlage der Berechnung waren durchschnittliche Maße der deutschen Bevölkerung aus dem Jahr 2013 (Körpergewicht $76,3 \text{ kg}$; Körpergröße 172 cm) (2). Bei der Kostenberechnung für die parenterale Zubereitung von Bortezomib wurde kein Verwurf berücksichtigt, da Angaben zur Quantifizierung nicht verfügbar waren. Der bei Zubereitung von Bortezomib je Herstellendem eventuell anfallende unvermeidbare Verwurf wird insgesamt als geringfügig eingestuft. Es wird regelhaft von mehreren zeitgleichen Zubereitungen je Herstellendem ausgegangen. Gemäß Hilfstaxe darf maximal ein unvermeidbarer Verwurf anfallen, der kleiner ist als die Menge der kleinsten im Handel befindlichen abgeteilten Einheit (3).

Für das aktuelle Verfahren zur Nutzenbewertung war keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen, entsprechend entfallen diesbezügliche Angaben.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		
Panobinostat	Wirkstärke: 10 mg, 15 mg oder 20 mg Darreichungsform: Kapsel Packungsgröße: 6 Stück Apothekenabgabepreis 7.336,78 Euro	6.919,28 Euro
Bortezomib	Wirkstärke: 3,5 mg Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Packungsgröße: 1 Stück Apothekenabgabepreis: 1.643,25 Euro	1.516,34 Euro
Dexamethason	Wirkstärke: 8 mg Darreichungsform: Tablette Packungsgröße: 100 Stück Apothekenabgabepreis: 123,70 Euro	121,93 Euro
	Wirkstärke: 4 mg Darreichungsform: Tablette Packungsgröße: 100 Stück Apothekenabgabepreis: 79,21 Euro	77,44 Euro

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die jeweiligen Kosten der Fertigarzneimittel verstehen sich als Apothekenabgabepreise (AVP) in Euro pro Packung gemäß LAUER-Steuer (Stand: 21. Juli 2015) (4). Für Dexamethason wurde der gültige Festbetrag herangezogen. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese betragen im Jahr 2015 ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro und, sofern relevant, 7 % vom Herstellerabgabepreises in Euro.

Für das aktuelle Verfahren zur Nutzenbewertung war keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen, entsprechend entfallen diesbezügliche Angaben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung mit Bortezomib	2 – 4 je Zyklus	bis 75 Jahre: 32 – 48 über 75 Jahre: 16 – 32
		Zelluläres Blutbild	2 – 4 je Zyklus	32 – 48
		Elektrolytbestimmung im Blut: Kalium, Magnesium, Phosphat	Vor Behandlungsbeginn und im Behandlungsverlauf	8 – 16
		EKG-Untersuchung	Vor Behandlungsbeginn und im Behandlungsverlauf	8 – 16
		Leberfunktionstest	Vor Beginn der Behandlung und im weiteren Behandlungsverlauf, sofern klinisch angezeigt.	8 – 16
		Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion (Messung des freien T4 und TSH)	Überwachung, sofern klinisch angezeigt.	8 – 16

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-17 aufgeführten Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Farydak® (Panobinostat) (1). Für die EKG-Untersuchungen, für die Elektrolytbestimmungen von Kalium, Magnesium und Phosphor, die Bestimmung der Leberfunktionswerte (typischerweise GOT, GPT und gamma-GT) sowie die Bestimmung der Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion (T4 und TSH) im Blut vor Behandlungsbeginn und im weiteren Behandlungsverlauf wird eine Anwendungsfrequenz von einmal pro Zyklus angenommen.

Für das vorliegende Verfahren zur Nutzenbewertung war keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen, entsprechend entfallen diesbezügliche Angaben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung mit Bortezomib	81 Euro
Bestimmung des vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	Abgestaffelte Erstattung (maximal 1,10 Euro)
Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: Kalium	Abgestaffelte Erstattung (maximal 0,25 Euro)
Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: Magnesium	Abgestaffelte Erstattung (maximal 1,40 Euro)
Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: Phosphat	Abgestaffelte Erstattung (maximal 0,40 Euro)
EKG-Untersuchung	0 Euro; Nicht als zusätzliche Einzelleistung abrechenbar
Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: GOT	Abgestaffelte Erstattung (maximal 0,25 Euro)
Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: GPT	Abgestaffelte Erstattung (maximal 0,25 Euro)
Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: gamma-GT	Abgestaffelte Erstattung (maximal 0,25 Euro)
Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion: fT4	Abgestaffelte Erstattung (maximal 3,70 Euro)
Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion: TSH	Abgestaffelte Erstattung (maximal 3,00 Euro)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Vergütung für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung mit Bortezomib zu 81 Euro pro Zubereitung ergibt sich aus der Vereinbarung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe (3).

Die Vergütung eines vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren erfolgt nach EBM-Ziffer 32122 (1,10 Euro je Untersuchung) (5).

Die Vergütung der quantitativen Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten ergibt sich wie folgt:

- Kalium gemäß EBM-Ziffer 32081 (maximal 0,25 Euro),
- Magnesium gemäß EBM-Ziffer 32248 (1,40 Euro),
- anorganisches Phosphat gemäß EBM-Ziffer 32086 (maximal 0,40 Euro),
- GOT gemäß EBM-Ziffer 32069 (maximal 0,25 Euro),
- GPT gemäß EBM-Ziffer 32070 (maximal 0,25 Euro),
- gamma-GT gemäß EBM-Ziffer 32071 (maximal 0,25 Euro),
- fT4 gemäß EBM-Ziffer 32320 (maximal 3,70 Euro) und
- TSH gemäß EBM-Ziffer 32101 (maximal 3,00 Euro).

Bei den genannten im EBM-Katalog aufgeführten Bewertungen der laboratoriumsmedizinischen Analysen, mit Ausnahme der EBM-Ziffer 32122, handelt es sich um pro Einzelleistung erzielbare Maximalbeträge in Euro. Der tatsächliche Vergütungsanspruch errechnet sich aus den vertraglich vereinbarten Beträgen mit der für das entsprechende Quartal gültigen Abstaffelungsquote gemäß den Vorgaben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 87b Abs. 4 SGB V (Artikel 1, Nr. 24 GKV-VStG) zur Honorarverteilung durch die Kassenärztlichen Vereinigungen (Teil E). Dieser gilt als Höchstpreis (5). Für die Gesamtkostenermittlung war deshalb für die laboratoriumsmedizinischen Analysen kein eindeutiger Endpreis pro Einzelleistung ansetzbar. Auch ist davon auszugehen, dass eine regelmäßige diagnostische Überwachung des Blutbilds und weiterer Blutwerte bei Patienten in der Therapiesituation eines rrMM bereits als Maßnahme in der medizinischen Routineversorgung vorgenommen wird. Somit werden durch die Therapie mit Panobinostat keine weiteren GKV-Leistungen verursacht. Die Überwachung der Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion ist zusätzlich fakultativ, sofern klinisch angezeigt.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung mit Bortezomib.	1.296,00 bis 3.888,00	3.076.704,00 bis 9.230.112,00
		Bestimmung des vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren.	nicht eindeutig quantifizierbar	nicht eindeutig quantifizierbar
		Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: Kalium, Magnesium Phosphor.	nicht eindeutig quantifizierbar	nicht eindeutig quantifizierbar
		EKG	0	0
		Leberfunktionstest	nicht eindeutig quantifizierbar	nicht eindeutig quantifizierbar
		Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion	nicht eindeutig quantifizierbar	nicht eindeutig quantifizierbar

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile

ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	55.354,24 bis 110.708,49	118.181.312,82 bis 236.362.625,63
Bortezomib		17.031,53 bis 51.094,59	36.362.318,43 bis 109.086.955,29
Dexamethason		51,41 bis 308,45	109.756,08 bis 658.536,48
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen		1.296,00 bis 3.888,00	2.766.960,00 bis 8.300.880,00
Gesamt		73.733,18 bis 165.999,53	157.420.347,32 bis 354.408.997,40
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: Angenommene Größe der GKV-Population: 2.135 Patienten; vgl Tabelle 3-9 und Tabelle 3-12			

Die theoretischen Jahresgesamtkosten für Panobinostat belaufen sich auf bis zu 236,36 Mio Euro, was eine erhebliche Überschätzung der tatsächlichen GKV-Kosten darstellt. Folgende Faktoren sind zu berücksichtigen:

- Nicht alle Patienten werden mit der vollen Anzahl von 16 Zyklen behandelt werden. In den klinischen Studien (vgl. Modul 4) lag die durchschnittliche Therapiedauer pro Patient bei 5,94 Monaten (PANORAMA-1) und 5,28 Monaten (PANORAMA-2) entsprechend acht bis neun begonnenen Behandlungszyklen, was die GKV-Kosten für Panobinostat um mindestens 43 % absenkt.
- Erwartungsgemäß werden im Versorgungsalltag nicht alle geeigneten Patienten mit Panobinostat behandelt werden (vgl. erwartete Versorgungsanteil in Abschnitt 3.3.6), was eine weitere Kostenreduktion um 40 % bedingt.

Erste gesundheitsökonomische Analysen zu Therapiegesamtkosten im Vergleich mit anderen Therapien des rrMM deuten ebenfalls auf eine vergleichsweise kostengünstige Therapiemöglichkeit mit der Kombination mit Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason hin (6).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet (Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben) ist mit der Zulassung von Panobinostat aufgrund dessen epigenetischer Wirkungsweise eine neue Therapieoption mit einem neuen Wirkmechanismus verfügbar.

In den vorgelegten klinischen Studien zur Zulassung konnte für die Dreifachkombination von Panobinostat mit Bortezomib und Dexamethason ein deutlicher medizinischer Nutzen sowohl für Patienten in der rezidivierten und refraktären Therapiesituation (Studie: PANORAMA-1) als auch in der Bortezomib-refraktären Therapiesituation (Studie: PANORAMA-2) gezeigt werden. Außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder weitere Bestandteile des Fertigarzneimittels bestehen keine Gegenanzeigen für Panobinostat. Die Anwendung von Bortezomib oder Dexamethason ist ebenfalls lediglich bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die weiteren Bestandteile der beiden Fertigarzneimittel kontraindiziert (7, 8). Bortezomib ist außerdem bei Patienten mit akut diffus infiltrativer pulmonaler und perikardialer Erkrankung kontraindiziert (7). Daher ist ab der dritten Behandlungslinie des rMM von einem relevanten Versorgungsanteil mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason auszugehen. In der gängigen Behandlungspraxis wird in der rezidivierten oder refraktären Behandlungssituation häufig ein Substanzklassenwechsel zwischen Bortezomib-basierten Kombinationsregimen und einer IMiD-basierter Therapie vorgenommen. Auf Basis der für Deutschland verfügbaren Registerdaten wird daher mittelfristig von Versorgungsanteilen mit Panobinostat je nach Therapielinie von circa 30% (Patienten in der dritten Behandlungslinie) bis 40% (Patienten in der vierten Behandlungslinie) ausgegangen (9, 10).

Die orale Darreichungsform von Panobinostat ist patientenfreundlich und dürfte dadurch grundsätzlich von Patienten präferiert werden. Da die Therapie mit Panobinostat jedoch in Kombination mit parenteral appliziertem Bortezomib erfolgt, ist insgesamt durch die oral

Applikationsart von Panobinostat nicht von einem ausschlaggebenden Kriterium bei der Therapiewahl auszugehen.

Für die individuelle Behandlungsdauer ist anzunehmen, dass die Mehrheit der Patienten in der Routineversorgung keine 16 Behandlungszyklen erhalten. In den beiden klinischen Studien zu Panobinostat wurden Therapieabbruchraten bedingt durch Erkrankungsprogression oder unerwünschte Ereignisse von über 50 % beobachtet. Die in den Studien beobachtete mediane Behandlungsdauer mit Panobinostat lag bei 4,45 Monate (PANORAMA-1) und 4,57 (PANORAMA-2), die beobachtete mittlere Behandlungsdauer lag bei 5,94 Monaten (PANORAMA-1) und 5,28 Monaten (PANORAMA-2) entsprechend acht bis neun begonnenen Behandlungszyklen (s. Modul 4).

Durch die häufig sektorenübergreifend organisierte Versorgung onkologischer Patienten in Deutschland ist eine Differenzierung der Anwendungshäufigkeiten von Panobinostat nach Versorgungsektor schwierig. Eine quantitative Aussage zu sektorspezifischen Versorgungsanteilen kann deshalb nicht getroffen werden. Es ist davon auszugehen, dass Panobinostat überwiegend in der ambulanten Versorgung in Deutschland eingesetzt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da erwartet wird, dass ab der dritten Behandlungslinie der Versorgungsanteil je nach Therapielinie zwischen 30 % und 40 % der Patienten liegt, kann von einem geschätzten Anteil von circa 640 bis 850 GKV-Patienten ausgegangen werden, die mit der Dreifachkombination von Panobinostat mit Bortezomib und Dexamethason behandelt werden. Ein Versorgungsanteil von 40 % korrespondiert mit Jahrestherapiekosten bei angenommenen maximal möglichen 16 Zyklen von insgesamt 35.426.716,72 Euro bis maximal 94.102.216,29 Euro für Panobinostat respektive von 47.189.237,61 Euro bis maximal 141.099.600,84 Euro für die Dreifach-Kombinationstherapie mit Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason. Unter der weiteren Annahme, dass in der Routineversorgung die Mehrheit der Patienten die Therapie vorzeitig abbrechen, d.h. keine 16 Behandlungszyklen erhalten, ist von nochmals entsprechend geringeren tatsächlichen Therapiekosten durch Panobinostat in der Routineversorgung auszugehen. Legt man die in den klinischen Studien mit Panobinostat beobachtete mittlere Behandlungsdauer von durchschnittlich neun begonnenen Behandlungszyklen zu Grunde, liegt bei einem Versorgungsanteil von 40 % der zu erwartende tatsächliche GKV-Kostenanteil von Panobinostat bei maximal 52.932.496,67 Euro.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgte gezielt und nichtsystematisch.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Farydak. 2015.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
3. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01. September 2014. 2014. Abrufbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf.

4. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise Stand 15. Juli 2015. 2015.
5. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 3. Quartal 2015. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 16.07.2015]; Abrufbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2015.pdf.
6. Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *American health & drug benefits*. 2015;8(4):204-15.
7. Janssen. Fachinformation Velcade - Stand: Januar 2015. 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
8. acis Arzneimittel. Fachinformation Dexamethason acis Tabletten - Stand: Mai 2013. 2013.
9. Knauf W, Abenhardt W, Aldaoud A, Nusch A, Grugel R, Munz M, Hartmann H, Marschner N, Group TLNS. Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany--data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). *Oncology research and treatment*. 2014;37(11):635-6.
10. Knauf W, Kellermann L, Borquez D, Brendel K, Buschmann D, Ehlers T, Georg C, Poenisch W, Goldschmidt H. Treatment of multiple myeloma in Germany – an update of a representative multicentre health care survey 2004-2011. 2011. Abrufbar unter: <https://www.oncologyinformationservice.com/de/publications/>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung mit Panobinostat (Farydak®) muss durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Panobinostat beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus.

Panobinostat wird in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet, wie in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 angegeben. Die Fachinformationen zu Bortezomib und Dexamethason sollten vor Beginn der Kombinationsbehandlung konsultiert werden um einzuschätzen, ob eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Die empfohlene Dosis von Bortezomib beträgt 1,3 mg/m² und wird als Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 20 mg und wird nach einer Mahlzeit oral eingenommen.

Tabelle 3-21: Empfohlenes Dosierungsschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 1-8)

Zyklen 1-8 (3-wöchige Zyklen)	Woche 1 Tage						Woche 2 Tage						Woche 3
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Ruhephase
Bortezomib	1			4			8			11			Ruhephase
Dexamethason	1	2		4	5		8	9		11	12		Ruhephase

Tabelle 3-22: Empfohlenes Dosisschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 9-16)

Zyklen 9-16 (3-wöchige Zyklen)	Woche 1 Tage						Woche 2 Tage						Woche 3
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Ruhephase
Bortezomib	1						8						Ruhephase
Dexamethason	1	2					8	9					Ruhephase

Behandlungsdauer

Die Patienten sollten zunächst acht Zyklen lang behandelt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem klinischen Nutzen die Behandlung weitere acht Zyklen lang fortsetzen. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt bis zu 16 Zyklen (48 Wochen).

Empfohlene Kontrollen

Blutbild

Vor Beginn der Behandlung mit Panobinostat, muss ein großes Blutbild durchgeführt werden. Die anfängliche Thrombozytenzahl sollte $\geq 100 \times 10^9/l$ betragen, die absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Das große Blutbild sollte während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (insbesondere vor jeder Bortezomib Injektion), wobei vor allem auf Thrombozytopenie zu achten ist. Vor dem Einleiten eines neuen Therapiezyklus mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sollte die Thrombozytenzahl mindestens $\geq 100 \times 10^9/l$ betragen. Weitere Blutbilduntersuchungen sollten während der „Ruhephase“ erwogen werden – z. B. an den Tagen 15 und/oder 18, vor

allem bei Patienten ≥ 65 Jahre und bei Patienten mit einem Thrombozyten-Ausgangswert von unter $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostat kann möglicherweise das QTc Intervall verlängern. Daher sollte vor Therapiebeginn ein EKG aufgezeichnet und regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus wiederholt werden. Vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat sollte die QTcF < 480 ms sein.

Blutelektrolyte

Zu Beginn der Behandlung sollten die Blutelektrolyte, vor allem Kalium, Magnesium und Phosphat, gemessen und danach, sofern klinisch angezeigt, regelmäßig kontrolliert werden, vor allem bei Patienten mit Diarrhoe. Abnormale Werte sollten, sofern klinisch angezeigt, korrigiert werden.

Leberfunktionstests

Die Leberfunktion sollte vor Beginn der Behandlung und im weiteren Behandlungsverlauf, sofern klinisch angezeigt, regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Schilddrüsenfunktionstests

Leichte Hypothyreose wurde bei Patienten berichtet, die in der Studie CLBH589D2308 mit Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason behandelt wurden, wobei einige Patienten eine Behandlung benötigten. Die Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion sollten, sofern klinisch angezeigt, durch Messung der Hormonspiegel (z. B. freies T4 und TSH) überwacht werden.

Dosisanpassungen

Eine Anpassung der Behandlungsdosis und/oder des -zeitplans kann auf Grundlage der individuellen Verträglichkeit erforderlich sein. Eine klinische Einschätzung zum weiteren Behandlungsverlauf sollte vorgenommen werden, wenn es bei einem Patienten zu einer Nebenwirkung kommt.

Ist eine Dosisreduktion erforderlich, sollte die Panobinostat Dosis schrittweise um jeweils 5 mg (d. h. von 20 mg auf 15 mg oder von 15 mg auf 10 mg) reduziert werden. Die Dosis sollte auf nicht weniger als 10 mg reduziert und das gleiche Behandlungsschema (3-wöchiger Behandlungszyklus) beibehalten werden.

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenzahl sollte vor jeder Bortezomib Dosis kontrolliert werden (d. h. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der Zyklen 1-8, sowie an den Tagen 1 und 8 der Zyklen 9-16). Tritt bei Patienten eine Thrombozytopenie auf, muss die Anwendung von Panobinostat möglicherweise vorübergehend unterbrochen und die nächste Dosis eventuell verringert werden. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ (mit Blutungskomplikation) oder $< 25 \times 10^9/l$ sollte die Panobinostat-Therapie unterbrochen und erst dann mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ verbessert hat. Die Thrombozytenzahl soll mindestens zweimal wöchentlich kontrolliert

werden, bis der Wert $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht ist. Thrombozytentransfusionen können, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein. Ein Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden, wenn es einer Anpassung der Behandlung zu keiner Verbesserung der Thrombozytopenie kommt und/oder der Patient wiederholt Thrombozytentransfusionen benötigt. Zusätzlich sollte eine Anpassung der Bortezomib Dosis erwogen werden (siehe Bortezomib Fachinformation).

Gastrointestinale Toxizität

Eine gastrointestinale Toxizität tritt sehr häufig bei mit Panobinostat behandelten Patienten auf. Patienten, bei denen Diarrhoe und Übelkeit oder Erbrechen auftreten, benötigen eventuell eine vorübergehende Unterbrechung der Dosisgabe oder eine Dosisreduktion. Beim ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhoe wird empfohlen, den Patienten mit einem Antidiarrhoikum zu behandeln. Im Falle von Grad 3-Übelkeit oder Erbrechen von Grad 3 oder 4 trotz Gabe eines Antiemetikums sollte Panobinostat vorübergehend ausgesetzt und nach einer Verbesserung auf Grad 1 mit einer verringerten Dosis fortgesetzt werden. Falls der Arzt es für erforderlich hält und dies der üblichen medizinischen Praxis entspricht, sollten Antiemetika prophylaktisch angewendet werden.

Neutropenie

Neutropenie kann eine vorübergehende oder dauerhafte Dosisreduktion erforderlich machen. Im Falle einer Neutropenie von Grad 3 oder 4 sollten Ärzte die Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) gemäß den üblichen Leitlinien erwägen. Ein Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden, wenn es trotz Dosisanpassungen und/oder einer zusätzlichen Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren gemäß der üblichen medizinischen Praxis und Behandlungsleitlinien zu keiner Verbesserung der Neutropenie kommt und/oder im Falle von schweren Sekundärinfektionen.

QTc-Verlängerung

Im Falle eines langen QT-Intervalls vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat (Ausgangswert der QTcF ≥ 480 ms) sollte mit der Behandlung erst dann begonnen werden, wenn der mittlere QTcF-Wert vor Dosisgabe wieder bei < 480 ms liegt. Zusätzlich sollten alle abnormalen Kalium-, Magnesium- oder Phosphatwerte im Serum korrigiert werden, bevor mit der Panobinostat-Therapie begonnen wird. Falls es zu einer QT-Verlängerung während der Behandlung kommt:

- Die Dosis sollte ausgelassen werden, wenn QTcF ≥ 480 ms oder 60 ms über dem Ausgangswert liegt.
- Wurde die QT-Verlängerung innerhalb von 7 Tagen behoben, kann die Behandlung bei erstmaligem Auftreten mit der vorherigen Dosis fortgesetzt werden, während bei wiederholtem Auftreten der QT-Verlängerung die Behandlung mit einer geringeren Dosis fortgesetzt werden sollte.

- Wurde die QT-Verlängerung nicht innerhalb von 7 Tagen behoben, sollte die Behandlung abgesetzt werden.
- Liegt ein QTcF-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt über 500 ms, sollte die Panobinostat-Therapie endgültig beendet werden.

Andere Nebenwirkungen

Bei Patienten, bei denen es zu anderen schweren Nebenwirkungen außer Thrombozytopenie, gastrointestinale Toxizität, Neutropenie oder QTc-Verlängerung kommt, wird Folgendes empfohlen:

- Erneut auftretende Toxizität vom CTC-Grad 2 oder Toxizität der CTC-Grade 3 und 4 - Dosis bis zur Verbesserung auf CTC-Grad ≤ 1 auslassen und Behandlung mit einer verringerten Dosis fortsetzen.
- Erneut auftretende Toxizität der CTC-Grade 3 oder 4 - eine weitere Dosisreduktion kann erwogen werden, sobald sich das unerwünschte Ereignis auf einen CTC-Grad ≤ 1 verbessert hat.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Krebspatienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Plasmaexposition von Panobinostat nicht verändert. Eine Anpassung der Anfangsdosis ist daher nicht erforderlich. Die Anwendung von Panobinostat bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium (ESRD) oder Dialysepatienten wurde nicht untersucht.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine klinische Studie bei Krebspatienten mit Leberfunktionsstörung zeigte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen Anstieg der Plasmaexposition von Panobinostat um 43 % (1,4-fach) und bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung einen Anstieg um 105 % (2-fach). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Panobinostat in einer reduzierten Dosis von 15 mg während des ersten Behandlungszyklus eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit seitens des Patienten kann eine Steigerung der Dosis von 15 mg auf 20 mg in Betracht gezogen werden. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung sollten im ersten Behandlungszyklus mit einer reduzierten Panobinostat Dosis von 10 mg beginnen. Eine Dosissteigerung von 10 mg auf 15 mg kann, abhängig von der Verträglichkeit seitens des Patienten, erwogen werden. Diese Patienten sollten während der Behandlung mit Panobinostat häufiger kontrolliert werden, vor allem während der Phase der Dosissteigerung. Panobinostat sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden, da Erfahrung und Daten zur Sicherheit in dieser Population fehlen. Eine Anpassung der Bortezomib Dosis sollte ebenfalls erwogen werden (siehe Bortezomib Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren kam es häufiger zu bestimmten unerwünschten Ereignissen und zum Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Es wird empfohlen, Patienten über 65 Jahren häufiger zu überwachen, vor allem auf Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizität.

Bei Patienten > 75 Jahren, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und den Begleiterkrankungen, kann eine Anpassung der Anfangsdosen oder des Zeitplans der Komponentengabe im Rahmen der Kombinationsbehandlung erwogen werden. Panobinostat kann mit einer Dosis von 15 mg begonnen werden, und bei guter Verträglichkeit im ersten Zyklus kann auf 20 mg im zweiten Zyklus gesteigert werden. Bortezomib kann mit einer Dosis von 1,3 mg/m² einmal wöchentlich an den Tagen 1 und 8 begonnen werden und Dexamethason mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1 und 8.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Panobinostat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren im Anwendungsgebiet Multiples Myelom.

Starke CYP3A4-Hemmer

Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimitteln einnehmen, die starke CYP3A- und/oder Pgp-Hemmer sind, sollte die Panobinostat-Dosis auf 10 mg verringert werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung mit einem starken CYP3A4-Hemmer erforderlich ist, kann je nach Verträglichkeit seitens des Patienten eine Dosissteigerung von 10 mg auf 15 mg Panobinostat erwogen werden.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte eine Behandlung mit Panobinostat vermieden werden, da keine Erfahrungen und Sicherheitsdaten in dieser Patientenpopulation vorliegen.

Bei Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse bereits eine verringerte Dosis von Panobinostat erhalten haben, sollte keine Behandlung mit starken CYP3A-Hemmern begonnen werden. Sollte dies jedoch unvermeidbar sein, müssen die Patienten engmaschig überwacht werden und zudem kann, falls klinisch angezeigt, eine weitere Verringerung der Dosis oder ein Absetzen in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Panobinostat soll nur an den vorgesehenen Tagen einmal täglich zur jeweils gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Kapseln sollen im Ganzen, unabhängig von den Mahlzeiten, zusammen mit Wasser geschluckt werden und sollen nicht geöffnet, zerdrückt oder gekaut werden. Beim Auslassen einer Dosis kann diese bis zu 12 Stunden nach dem ursprünglich vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Sollte sich der Patient erbrechen, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen, sondern erst wieder zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Panobinostat wird im Rahmen einer Kombinationsbehandlung angewendet, weshalb die Fachinformationen von Bortezomib und Dexamethason vor Beginn der Behandlung mit Panobinostat einbezogen werden sollten.

Verringerung der Anzahl der Blutzellen

Hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (CTC-Grad 3 bis 4), wurden bei mit Panobinostat behandelten Patienten berichtet. Daher muss vor Beginn der Therapie mit Panobinostat ein großes Blutbild durchgeführt und dieses im weiteren Behandlungsverlauf häufig kontrolliert werden.

In der Phase III-Studie stiegen die Thrombozytenwerte bis zum Beginn des nächsten 21-tägigen Zyklus üblicherweise wieder bis auf den Ausgangswert an. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie Grad 3 und 4 lag bei einem Monat und die mediane Zeit bis zur Normalisierung bei 12 Tagen.

Blutungen

Während der Behandlung mit Panobinostat wurden bei Patienten Blutungen berichtet. Blutungen des CTC-Grads 3 oder 4 wurden bei 4,2 % der Patienten berichtet, einschließlich Fälle gastrointestinaler und pulmonaler Blutungen mit tödlichem Ausgang. Ärzte und Patienten sollten sich daher des erhöhten Risikos einer Thrombozytopenie und des Blutungspotenzials bewusst sein, insbesondere bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bei Patienten, die eine langfristige Antikoagulanzen-Therapie erhalten.

Infektion

Bei Patienten, die Panobinostat einnehmen, wurden lokale und systemische Infektionen berichtet, einschließlich Pneumonie, anderen bakteriellen Infektionen, invasiven Pilzinfektionen wie Aspergillose oder Candidiasis sowie Virusinfektionen, einschließlich Hepatitis B und Herpes simplex. Einige dieser Infektionen (z. B. Pneumonie) waren von schwerer Ausprägung (z. B. führten sie zu Sepsis oder Atem- oder Multiorganversagen) und haben zum Tod geführt. Zu beachten ist, dass bei 28 % der Patienten eine Neutropenie Grad 3 und bei 7 % eine Neutropenie Grad 4 beobachtet wurde, während eine febrile Neutropenie bei 1 % der Patienten beobachtet wurde. Ärzte und Patienten sollten sich des erhöhten Infektionsrisikos unter Panobinostat bewusst sein.

Eine Behandlung mit Panobinostat sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden. Vorbestehende Infektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Während der Behandlung mit Panobinostat sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden; wird eine Infektion diagnostiziert, muss umgehend eine geeignete Behandlung der Infektion eingeleitet und ein vorübergehendes oder endgültiges Absetzen von Panobinostat erwogen werden.

Wird eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert, sollte Panobinostat abgesetzt und eine geeignete antimykotische Therapie eingeleitet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei mit Panobinostat behandelten Patienten wurden schwere Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation und Erbrechen berichtet, die manchmal die Anwendung von Antiemetika und Antidiarrhoika erforderlich machten. Während der Therapie sollten Flüssigkeits- und Elektrolytspiegel im Blut, insbesondere Kalium, Magnesium und Phosphat, regelmäßig kontrolliert und, falls klinisch angezeigt, korrigiert werden, um eine mögliche Dehydratation und Elektrolytstörungen zu verhindern.

Falls es der Arzt für erforderlich hält und dies mit der üblichen medizinischen Praxis vereinbar ist, sollten Antiemetika prophylaktisch angewendet werden. Antiemetika mit einem bekannten Risiko einer QT Verlängerung sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Beim ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhoe wird empfohlen, den Patienten mit einem Antidiarrhoikum zu behandeln oder eine zusätzliche Behandlung unter Berücksichtigung der üblichen Behandlungsleitlinien einzuleiten. Bei Bedarf sollten intravenöse Substitutionsflüssigkeiten und Elektrolyte gegeben werden. Arzneimittel mit abführenden Eigenschaften sollten mit Vorsicht angewendet werden, da sie möglicherweise eine Diarrhoe verschlimmern können. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren um die Anwendung eines abführenden Mittels zu besprechen.

Änderungen im Elektrokardiogramm

Panobinostat kann die kardiale ventrikuläre Repolarisation (QT-Intervall) verlängern. Vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat sollte die QTcF < 480 ms betragen. Eine entsprechende Kontrolle der Elektrolyte (z. B. Kalium, Magnesium und Phosphat) und des EKG sollte vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig während der Behandlung erfolgen, insbesondere bei Patienten mit einer schweren gastrointestinalen Nebenwirkung.

Panobinostat sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung besteht oder bei denen ein signifikantes Risiko für eine Entstehung besteht. Dazu gehören Patienten:

- mit Long-QT-Syndrom.
- mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung, einschließlich kürzlichem Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QTc-Verlängerung führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Lebertoxizität

Während der Behandlung mit Panobinostat wurde bei Patienten eine hepatische Dysfunktion, vorwiegend leichtes vorübergehendes Ansteigen der Aminotransferasen und des Gesamtbilirubins, berichtet.

Die Leberfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und im weiteren Behandlungsverlauf regelmäßig kontrolliert werden. Wenn die Ergebnisse der Leberfunktionstests abnormale Werte, basierend auf der Klassifizierung der NCI CTEP, zeigen, werden für Patienten mit leichten und mittelschweren Leberfunktionsstörungen Dosisanpassungen empfohlen, und die Patienten sollten solange beobachtet werden, bis sich die Werte wieder normalisiert haben oder Werte wie vor Behandlungsbeginn erreicht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Panobinostat erfolgt sowohl ohne als auch mit Beteiligung von CYP-Enzymen. Ungefähr 40 % von Panobinostat werden durch CYP3A4 metabolisiert. Die Metabolisierung durch CYP2D6 und 2C19 ist gering. Daher können Arzneimittel, die die Aktivität des CYP3A4-Enzyms beeinflussen, die Pharmakokinetik von Panobinostat verändern. Panobinostat ist ein P-gp-Substrat.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Panobinostat erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg Panobinostat mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4 Hemmer, erhöhte C_{\max} und AUC von Panobinostat um das 1,6- bzw. 1,8-Fache im Vergleich zu Panobinostat alleine.

Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die starke CYP3A- und/oder Pgp-Hemmer sind, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Panobinostat Dosis verringert werden.

Patienten sollten angewiesen werden, Sternfrüchte, Grapefruit, Grapefruitsaft, Granatäpfel und Granatapfelsaft zu meiden, da bekannt ist, dass diese Cytochrom-P450 3A-Enzyme hemmen und die Bioverfügbarkeit von Panobinostat erhöhen können.

Arzneimittel, die die Konzentrationen von Panobinostat voraussichtlich verringern

Der Anteil von Panobinostat, der durch CYP3A4 metabolisiert wird, beträgt etwa 40 %. In klinischen Studien zum Multiplen Myelom war bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason, welches ein dosisabhängiger, leichter/moderater CYP3A4-Induktor ist, die Panobinostat-Exposition um etwa 20 % verringert. Bei starken Induktoren werden größere Auswirkungen erwartet und sie könnten die Wirksamkeit von Panobinostat verringern, weshalb die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut, vermieden werden sollte.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Panobinostat erhöht werden können

Panobinostat erhöhte die C_{\max} und AUC von Dextromethorphan (ein Substrat von CYP2D6) um das 1,8- bzw. 1,6-Fache, und es ist nicht auszuschließen, dass dieser Effekt bei Anwendung eines empfindlicheren CYP2D6-Substrats noch stärker ausfällt. Die Anwendung von Panobinostat bei Patienten, die CYP2D6-Substrate mit einer engen therapeutischen Breite erhalten (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Pimozid), ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Panobinostat mit empfindlichen CYP2D6-Substraten (z. B. Atomoxetin,

Dextromethorphan, Metoprolol, Nebivolol, Perphenazin und Pimozid) sollte die Dosis der jeweiligen CYP2D6-Substrate je nach Verträglichkeit individuell titriert und der Patient häufig auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Panobinostat verringert werden können

Bislang ist nicht bekannt, ob Panobinostat die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen kann. Darüber hinaus muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von Kontrazeptiva berücksichtigt werden, wenn Panobinostat zusammen mit Dexamethason verabreicht wird, da es sich bei Dexamethason bekanntermaßen um einen schwachen bis mittelstarken Induktor von CYP3A4 sowie anderer Enzyme und Transporter handelt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Es liegen keine Daten vor, auf deren Grundlage das Risiko einer schwachen Induktion des Enzyms CYP3A4 im Gastrointestinaltrakt durch Panobinostat ausgeschlossen werden könnte. Dies könnte potenziell zu einer geringfügig verringerten Exposition gegenüber empfindlichen CYP3A4-Substraten führen.

Voraussichtliche pharmakodynamische Wechselwirkungen

Verlängerung des QT Intervalls

Auf Basis von präklinischen und klinischen Daten hat Panobinostat ein Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls. Die gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol) und anderen Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil und Pimozid), wird nicht empfohlen. Antiemetika mit einem bekannten Risiko einer QT-Verlängerung, wie etwa Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron, sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Basierend auf Ergebnissen bei Tieren wird die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei der Anwendung von Panobinostat bei Schwangeren das Risiko sowohl für den Tod des Fötus als auch für Fehlbildungen beim sich entwickelnden Skelett erhöhen kann, als hoch angesehen. Frauen im gebärfähigen Alter, die Panobinostat einnehmen, müssen während der Behandlung und nach Einnahme der letzten Panobinostat-Dosis drei weitere Monate lang eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Aufgrund seines zytostatischen/zytotoxischen Wirkmechanismus kann Panobinostat die Qualität des während der Behandlung gebildeten Spermias beeinflussen. Sexuell aktive Männer, die Panobinostat einnehmen, und ihre weiblichen Partner sollten während der

Behandlung des Mannes und nach Einnahme seiner letzten Panobinostat-Dosis weitere sechs Monate lang eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wird Panobinostat zusammen mit Dexamethason verabreicht, welches als schwacher bis mittelmäßiger Induktor von CYP3A4 sowie anderen Enzymen und Transportern bekannt ist, muss das Risiko einer verringerten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus ist derzeit nicht bekannt, ob Panobinostat die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann, weshalb Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden sollten.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Studien zur Anwendung von Panobinostat bei schwangeren Patientinnen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und embryofötale Toxizität gezeigt. Aufgrund des zytostatischen/zytotoxischen Wirkmechanismus von Panobinostat besteht ein hohes Risikopotenzial für den Fötus. Panobinostat sollte nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft oder wenn die Patientin während der Anwendung schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Panobinostat in die Muttermilch übergeht. Aufgrund seines zytostatischen/zytotoxischen Wirkmechanismus ist das Stillen während der Behandlung mit Panobinostat kontraindiziert.

Fertilität

Basierend auf präklinischen Befunden kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Panobinostat beeinträchtigt werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Panobinostat kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Panobinostat kann Schwindel auftreten.

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen aus klinischen Studien vor. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil, wobei die Ereignisse hauptsächlich hämatologische und gastrointestinale Beschwerden umfassten, wie etwa Thrombozytopenie, Panzytopenie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie. Im Falle

einer Überdosierung sollten eine kardiale Überwachung und Beurteilung des Elektrolytstatus und der Thrombozytenzahl durchgeführt und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es ist nicht bekannt, ob Panobinostat dialysierbar ist.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Farydak[®] entnommen (1).

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Farydak[®] unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Panobinostat gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Farydak[®] ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2, 3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Panobinostat gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Panobinostat müssen sich in jedem Mitgliedsstaat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die zuständige nationale Behörde über Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, des Verteilungsmodus und aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Ziel des Schulungsmaterials ist es, auf das Risiko von Medikationsfehlern aufmerksam zu machen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem sich Panobinostat im Verkehr befindet, allen Patienten/Pflegekräften, die voraussichtlich Panobinostat anwenden, folgendes Schulungspaket zugänglich gemacht, bzw. zur Verfügung gestellt wird.

Patienten-Informationspaket

Das Patienten-Informationspaket sollte Folgendes enthalten:

- Patienten-Informationsbroschüre
- Eine Patienten-Therapiekarte
- Die Patienten-Therapiekarte soll Anweisungen zu folgenden wichtigen Aspekten enthalten:
 - Wie macht man sich mit der Therapiekarte vertraut: Dieser Abschnitt enthält eine allgemeine Beschreibung und den Zweck der Therapiekarte.
 - Wie wird die Therapiekarte verwendet: Dieser Abschnitt enthält eine allgemeine Beschreibung, wie die Therapiekarte verwendet wird.

- Wie wird das Arzneimittel gemäß Verschreibung eingenommen: Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung, wie die Therapiekarte ausgefüllt wird.
- Eine Empfehlung, die Therapiekarte zu jedem Arztbesuch mitzubringen: In diesem Abschnitt wird der Patient daran erinnert, die Therapiekarte zu jedem Besuch beim Arzt mitzubringen.
- Eine Liste, die das Therapieschema für jeden Zyklustag beschreibt, mit Platz für den Patienten, an dem er notieren kann, welche Arzneimittel er eingenommen hat.

Die Schulungsmaterialien und der Verteilungsmodus sind vor Markteinführung von Farydak[®] (Panobinostat) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zustimmend zu bewerten.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Antragsteller muss die finale Auswertung der Überlebensdaten für die Studie D2308 übermitteln, einschließlich einer tabellarischen Zusammenfassung der Todesfälle, die innerhalb von 8 Monaten nach der ersten Dosis auftraten. Die Auswertung des Gesamtüberlebens in der Subgruppe der Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, muss ebenfalls zur Verfügung gestellt werden.	November 2015

Die Informationen wurden dem EPAR für Panobinostat[®] von 2015 entnommen (2, 3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Panobinostat gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung wurden im European Public Assessment Report (EPAR) und im EU Safety Risk Management Plan (RMP) veröffentlicht (Tabelle 3-23) (4, 5).

Tabelle 3-23: Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
QTc-Verlängerung	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Nachbeobachtung mit Hilfe einer gezielten Checkliste.	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlungen zu Dosisanpassungen; Anleitungen zur Kontrolle von EKGs und Elektrolyten und zur Korrektur von Elektrolyten.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Anleitungen zur Überwachung von EKGs und Elektrolyten, insbesondere bei Patienten, bei denen schwere gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten; Panobinostat sollte bei Patienten mit QTc-Verlängerung oder einem Risiko diese zu entwickeln, mit Vorsicht angewendet werden; Vorsicht bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die eine QTc-Verlängerung auslösen können.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika und anderen Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wird nicht empfohlen. Antiemetika mit einem bekannten Risiko einer QT-Verlängerung sollten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkungen QT-Verlängerung und Synkope werden aufgeführt und hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads beschrieben.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Myelosuppression	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bewertung im PSUR.	<p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlungen zu Dosisanpassungen; Anleitungen zur Kontrolle des Blutbilds, einschließlich der Thrombozyten; Empfehlung von Thrombozytentransfusionen bei Thrombozytopenie.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Empfehlung vor Beginn der Therapie ein großes Blutbild zu erstellen und dieses häufig zu kontrollieren; Empfehlung von Thrombozytentransfusionen bei Thrombozytopenie.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Lymphopenie werden als Nebenwirkungen aufgeführt und hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads beschrieben.</p> <p>Abschnitt 4.9 (Überdosierung): Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen aus klinischen Studien vor. Im Falle einer Überdosierung sollte die Thrombozytenzahl überwacht und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Schwere Hämorrhagien	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Nachbeobachtung mit Hilfe einer gezielten Checkliste und einer Bewertung im PSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408 Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlungen zu Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Ärzte und Patienten sollten sich des erhöhten Risikos einer Thrombozytopenie und des Blutungspotenzials bewusst sein, insbesondere bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bei Patienten, die eine langfristige Antikoagulanzen-Therapie erhalten. Empfehlungen von Dosisanpassung und Thrombozytentransfusionen bei Thrombozytopenie.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Epistaxis, Hämatom, Bindehautblutung, Hämatochezie, Petechien, Gastrointestinalblutung, Hämaturie, Hämoptyse, Hämatemesis, intrakranielle Blutung, Lungenblutung und hämorrhagischer Schock werden als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.9 (Überdosierung): Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen aus klinischen Studien vor. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Sicherheitsprofil, wobei die Ereignisse hauptsächlich hämatologische Beschwerden umfassten, wie etwa Thrombozytopenie und Panzytopenie.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Schwere Infektionen (einschließlich Sepsis/ Pneumonie)</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Bewertung im PSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408</p> <p>Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlungen zu Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Empfehlungen zu Dosisanpassungen; Beschreibung der Häufigkeit und des Schweregrads von Infektionen; Anleitungen zur Überwachung von Patienten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen; eine Behandlung mit Panobinostat sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden; wird eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert, sollte Panobinostat abgesetzt und eine geeignete antimykotische Therapie eingeleitet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Pneumonie, septischer Schock, Sepsis, Infektion der unteren Atemwege, Hepatitis B und Pneumonie durch Pilze werden als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Schwere Diarrhoe</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Bewertung im PSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408</p> <p>Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Eine gastrointestinale Toxizität tritt sehr häufig bei mit Panobinostat behandelten Patienten auf. Empfehlungen zu vorübergehender Unterbrechung oder Dosisanpassungen bei Diarrhoe. Beim ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhoe wird empfohlen, den Patienten mit einem Antidiarrhoikum zu behandeln.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Während der Therapie sollten Flüssigkeits- und Elektrolytspiegel im Blut, insbesondere Kalium, Magnesium und Phosphat, regelmäßig kontrolliert und, falls klinisch angezeigt, korrigiert werden, um</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>eine mögliche Dehydratation und Elektrolytstörungen zu verhindern.</p> <p>Beim ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhoe wird empfohlen, den Patienten mit einem Antidiarrhoikum zu behandeln (z. B. Loperamid) oder eine zusätzliche Behandlung unter Berücksichtigung der üblichen Behandlungsleitlinien einzuleiten. Bei Bedarf sollten intravenöse Substitutionsflüssigkeiten und Elektrolyte gegeben werden. Arzneimittel mit abführenden Eigenschaften sollten mit Vorsicht angewendet werden, da sie möglicherweise eine Diarrhoe verschlimmern können. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren um die Anwendung eines abführenden Mittels zu besprechen.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Diarrhoe wird als Nebenwirkung aufgeführt. Gastrointestinale Toxizitäten, einschließlich Diarrhoe, werden hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads beschrieben. Patienten sollten angewiesen werden, bei schwerer gastrointestinaler Toxizität ihren Arzt wegen einer Dosisanpassung zu kontaktieren.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Erhöhte Toxizität bei älteren Patienten (65 Jahre und älter)</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408 Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlung Patienten über 65 Jahre häufiger zu überwachen, vor allem auf Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizität; Empfehlung einer Anpassung der Anfangsdosen oder des Zeitplans der Komponentengabe im Rahmen der Kombinationsbehandlung bei Patienten > 75 Jahren.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Es wird empfohlen Patienten über 65 Jahre häufiger zu kontrollieren. Bei Patienten > 75 Jahren sollte erwogen werden, die Dosierung von Panobinostat, Bortezomib und/oder Dexamethason anzupassen.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Häufigkeit von Todesfällen und Nebenwirkungen werden für Patienten < 65 Jahre und für Patienten ≥ 65 Jahre angegeben.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		der Anwendung von Krebstherapien hat.
Mögliche Risiken		
Ischämische Herzkrankheit	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Nachbeobachtung mit Hilfe einer gezielten Checkliste und kumulativer Analyse.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408 Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Myokardinfarkt wird als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Tachyarrhythmien	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Nachbeobachtung mit Hilfe einer gezielten Checkliste und kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika und anderen Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wird nicht empfohlen.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Vorhofflimmern, Tachykardie, Sinustachykardie und Palpitation werden als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.9 (Überdosierung): Im Falle einer Überdosierung sollte eine kardiale Überwachung und Beurteilung des Elektrolytstatus durchgeführt und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen aus klinischen Studien vor.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Venöse	Routine-Pharmakovigilanz-	Aufgrund der aktuell vorliegenden Daten ist eine

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Thromboembolien	<p>Maßnahmen einschließlich Nachbeobachtung mit Hilfe einer gezielten Checkliste und kumulativer Analyse.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408 Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung nicht gegeben.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Ischämische Kolitis	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich Nachbeobachtung mit Hilfe einer gezielten Checkliste und kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Gastrointestinalblutung, Hämatochezie und Kolitis werden als Nebenwirkung aufgeführt. Patienten sollten angewiesen werden, bei schwerer gastrointestinaler Toxizität ihren Arzt zu informieren. Eine Dosisanpassung oder ein Aussetzen der Behandlung kann erforderlich sein.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Hypothyreose	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlung die Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion (freies T4 und TSH) zu überwachen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Information über Fälle von Hypothyreose in der Studie D2308.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Hypothyreose wird als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit): Information über thyreoidale hormonelle</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Veränderungen und histopathologische und funktionelle Veränderungen der Schilddrüse bei Ratten und Hunden.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Reaktivierung von Hepatitis B Infektionen</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Empfehlungen zur Dosisanpassung und Überwachung von Patienten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen. Wird eine Infektion diagnostiziert, muss umgehend eine geeignete Behandlung der Infektion eingeleitet werden.</p> <p>Eine Behandlung mit Panobinostat sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden. Ärzte und Patienten sollten sich des erhöhten Infektionsrisikos unter Panobinostat bewusst sein.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p> <p>Hepatitis B wird als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Leberfunktionsstörung</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Empfehlungen zur Dosisanpassung und Kontrolle der Leberfunktion vor Behandlungsbeginn und im weiteren Behandlungsverlauf mit Panobinostat.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p> <p>Anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, erhöhte Alanin-Transaminase und erhöhte Aspartat-Transaminase werden als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Nierenfunktionsstörung</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p> <p>Erhöhtes Kreatinin im Blut, Nierenversagen, erhöhter Blutharnstoff und verminderte glomeruläre</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Filtrationsrate werden als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Entwicklungs-toxizität</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen):</p> <p>Stillen ist während der Behandlung mit Panobinostat kontraindiziert.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Empfehlung einer äußerst zuverlässigen Verhütungsmethode während und drei Monate nach Ende der Behandlung.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen):</p> <p>Panobinostat kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.</p> <p>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit):</p> <p>Empfehlung, eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode während und drei Monate nach Ende der Behandlung mit Panobinostat anzuwenden. Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden. Hinweis, dass keine klinischen Studien zur Anwendung von Panobinostat bei schwangeren Patientinnen vorliegen und dass Panobinostat nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden soll, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt. Sexuell aktive Männer, die Panobinostat einnehmen, und ihre weiblichen Partner sollten während der Behandlung des Mannes und nach Einnahme seiner letzten Panobinostat-Dosis weitere sechs Monate lang eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Stillen ist kontraindiziert während der Behandlung mit Panobinostat.</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p>Information, dass basierend auf Ergebnissen bei Tieren die Wahrscheinlichkeit als hoch angesehen wird, dass Panobinostat das Risiko eines fötalen Todes und von Fehlbildungen beim sich entwickelnden Skelett erhöht, Embryo-fötale Letalität und Anstiege der Skelettanomalien wurden oberhalb von Expositionen</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		entsprechend dem 0,25-fachen des klinischen AUC-Werts beim Menschen beobachtet. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Karzinogenität / Zweite primäre Malignität	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse. Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408 Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit): Information, dass Studien zur Karzinogenese mit Panobinostat nicht durchgeführt wurden; im Ames-Test zeigte sich jedoch ein mutagenes Potenzial. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Verminderte Fertilität bei Männern	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Information, dass basierend auf präklinischen Daten Panobinostat die Qualität des während der Behandlung gebildeten Spermias beeinflussen kann. Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit): Information, dass in 4- und 13-wöchigen Toxizitäts-Studien bei Hunden Prostataatrophie mit gleichzeitig verringerter Anzahl sekretorischer Granula, Hodendegeneration, Oligospermie und eine erhöhte Anzahl epididymaler Zelltrümmer beobachtet wurden, die nach einer Erholungsphase von vier Wochen nicht vollständig reversibel waren. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Anwendung bei Patienten mit	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Leberfunktionsstörung	<p>Auswertung von Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408</p> <p>Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.</p>	<p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Anleitung zur Anpassung der Dosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung; Empfehlung bei diesen Patienten die Leberfunktion vor Beginn der Behandlung und im weiteren Behandlungsverlauf, sofern klinisch angezeigt, regelmäßig zu kontrollieren. Panobinostat sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte eine Behandlung mit Panobinostat vermieden werden.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Panobinostat sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen):</p> <p>Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte eine Behandlung mit Panobinostat vermieden werden.</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften):</p> <p>Informationen zur Pharmakokinetik.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Medikationsfehler	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Risikobewertung nach der Zulassung und der Dokumentation, der Einhaltung des Dosierungsschemas.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408</p> <p>Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Empfohlenes Dosierungsschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in tabellarischer Form zur besseren bildlichen Darstellung.</p> <p>Die Gebrauchsinformation enthält ein ähnliches Dosierungsschema für die Kombinationsbehandlung und eine Abbildung der Blisterpackung mit einer Anleitung wie der Blister zu benutzen ist.</p> <p>Die Packung (Blisterpackung) ist so gestaltet, dass sie leere Blistertaschen für Tage des Zyklus, an dem Panobinostat nicht eingenommen werden soll, enthält.</p> <p>Andere Maßnahmen:</p> <p>Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.	<p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>Ziel und Rechtfertigung für die Notwendigkeit: Vermeidung oder Minimierung aufgrund des komplizierten Einnahmeschemas.</p> <p>Den Patienten müssen Schulungsmaterialien zu Verfügung gestellt werden, die aus Patienten-Therapiekarten und Anleitungen zum Dosierungsschema für Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason bestehen. Sie dienen dazu, den Patienten anzuleiten, die Arzneimittel korrekt einzunehmen.</p>
<p>Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Hemmern</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Überwachung des Risikos von möglichen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Empfehlung der Verminderung der Dosis für Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte eine Behandlung mit Panobinostat vermieden werden. Bei Patienten, die eine verringerte Dosis von Panobinostat erhalten, sollte keine Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern begonnen werden. Sollte dies jedoch unvermeidbar sein, müssen die Patienten engmaschig überwacht werden.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Eine Dosisanpassung ist bei Patienten notwendig, die mit Panobinostat und gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Information, dass die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Hemmers die C_{max} und die AUC von Panobinostat erhöht; Empfehlungen zur Dosisanpassung von Panobinostat bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern. Bei Patienten, die eine verringerte Dosis von Panobinostat erhalten, sollte keine Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern begonnen werden. Sollte dies jedoch unvermeidbar sein, müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Patienten sollten angewiesen werden, Sternfrüchte, Grapefruit, Grapefruitsaft, Granatäpfel und Granatapfelsaft zu meiden, da bekannt ist, dass diese CYP3A-Enzyme hemmen und die Bioverfügbarkeit von Panobinostat erhöhen können.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
<p>Wechselwirkungen</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
mit CYP2D6-Substraten	Maßnahmen einschließlich einer Überwachung des Risikos von möglichen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen.	(SmPC) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die Anwendung von Panobinostat bei Patienten, die CYP2D6-Substrate mit einer engen therapeutischen Breite erhalten, ist zu vermeiden. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Überwachung des Risikos von möglichen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Empfehlung die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu vermeiden. Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Anleitung zu Vermeidung einer gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Wechselwirkungen mit empfindlichen CYP3A4-Substraten	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Überwachung des Risikos von möglichen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Arzneimittel, die die Aktivität des CYP3A4-Enzyms beeinflussen, können die Pharmakokinetik von Panobinostat verändern. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Wechselwirkungen mit Warfarin	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Überwachung des Risikos von möglichen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Ärzte und Patienten sollten sich des erhöhten Risikos einer Thrombozytopenie und des Blutungspotenzials bewusst sein, insbesondere bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bei Patienten, die eine langfristige Antikoagulanzen-Therapie erhalten. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.
Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Überwachung des Risikos von möglichen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen.	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QTc-Verlängerung führen können, wird nicht empfohlen.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika und anderen Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern wird nicht empfohlen. Antiemetika mit einem bekannten Risiko einer QT-Verlängerung sollten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Risikobewertung nach der Zulassung, um das Risiko für Patienten mit Herzerkrankungen einzuschätzen	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Panobinostat sollte bei Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung mit Vorsicht angewendet werden</p> <p>Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.</p>
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich einer Risikobewertung nach der Zulassung, um ein Sicherheitsprofil für diese Patientenpopulation zu erstellen. Zusätzliche Maßnahmen: Studie LBH589D2408 Die Sicherheit von Panobinostat wird bei Patienten mit rezidiviertem	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Information, dass bei Krebspatienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung die Plasmaexposition von Panobinostat nicht verändert wird, und daher eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist.</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften): Information, dass eine leichte, mittelschwere und schwere Nierenfunktionsstörung, basierend auf der anfänglichen Kreatinin-Clearance im Urin, nicht zu einem Anstieg der Plasmaexposition von Panobinostat</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) untersucht.	führte. Andere Maßnahmen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Panobinostat gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die Angaben in der Fachinformation hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Panobinostat gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.4 wurden als Quellen die Fachinformation (1), der EPAR (2-4) und der EU Safety Risk Management Plan (RMP) (5) herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Farydak. 2015.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Farydak. 2015.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Farydak Annex I-III. 2015.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Farydak RMP Summary. 2015.
5. Novartis. Risk Management Plan Farydak. 2015.