

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 3 A

Kyprolis® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

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

Stand: 15.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach dem International Staging System	16
Tabelle 3-2: Definition eines behandlungsbedürftigen Rezidivs bzw. einer Krankheitsprogression und einer rezidierten und refraktären Erkrankung	18
Tabelle 3-3: Verteilung der Subkategorien des Diagnoseschlüssels ICD-10 C90.-	26
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Jahr 2010)	27
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2010)	27
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre	29
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten nach Therapielinien in Deutschland	33
Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation mit Spannweite	33
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-17: 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)	57
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	58
Tabelle 3-19: Berechnung der Versorgungsanteile von Carfilzomib (Jahr 2016)	65
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile	66
Tabelle 3-21: Dosisanpassungen während der Behandlung mit Carfilzomib	72
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	78

Tabelle 3-23: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, um spezifische Sicherheitsbedenken zu adressieren oder die Effektivität der Maßnahmen zur Risikominimierung zu messen. 92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des multiplen Myeloms.....	14
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2009 bis 2010)	27
Abbildung 3-3: Schritte zur Berechnung der Zielpopulation.....	31
Abbildung 3-4: Schritte zur Berechnung der Versorgungsanteile	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARDS	akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Calcium, Renal, Anemia, Bone)
CYP	Cytochrom P450
d	Tag (dies)
d. h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
dl	Deziliter
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMD	Extramedullary Disease
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	freie Leichtketten

Abkürzung	Bedeutung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde (hora)
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosischemotherapie
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
min	Minuten
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom
mmol	Millimol

Abkürzung	Bedeutung
MR	minimale Remission (Minimal Response)
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	oral (per os)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PN	periphere Neuropathie
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SLIM	Plasmazellen im Knochenmark, freie Leichtketten, fokale Läsion im MRT (Clonal Bone Marrow Plasma Cells, Free Light Chains, Focal Lesion on MRI)
SMM	smouldering multiples Myelom
sog.	sogenannt
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase-Enzyme
USA	United States of America
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
µmol	Mikromol

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.

Carfilzomib (Kyprolis®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Amgen 2015).

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

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

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

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 12. August 2015 stattgefunden. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch hat der Gemeinsame Bundesausschuss u. a. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt (G-BA 2015).

Für das vorliegende Dossier ist die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht bindend, da Carfilzomib den Status eines Orphan Drugs besitzt.

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.

Die Vergleichstherapie wurde auf Grundlage der Zulassungsstudie ASPIRE ausgewählt.

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 Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss, der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und der Entscheidung der Europäischen Kommission.

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. Amgen. 2015. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information November 2015.
2. Commission of the European Communities (EU Kommission). 2008. Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand der Information 03.06.2008.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-083 Carfilzomib.

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.

Überblick zur Erkrankung

Das multiple Myelom ist eine äußerst aggressive, maligne hämatologische Erkrankung, die im absolut überwiegenden Teil der Fälle als unheilbar gilt. Typischerweise ist die Erkrankung durch eine unkontrollierte Vermehrung entarteter Plasmazellen gekennzeichnet, die gesteigerte Mengen an monoklonalen, meist funktionslosen Immunglobulinen (M-Proteine) produzieren. Die Erkrankung ist durch heterogene Krankheitsverläufe mit regelhaft wiederkehrenden Rezidiven und zunehmender Refraktärität mit teils stark die Lebensqualität beeinträchtigender Symptomatik gekennzeichnet.

Risikofaktoren

Zu den anerkannten Risikofaktoren für ein multiples Myelom gehören unter anderem Alter und Geschlecht. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt in der achten Lebensdekade (Palumbo et al. 2011a, Palumbo et al. 2011b, RKI 2013). Für Männer besteht im Vergleich zu Frauen eine höhere Inzidenz, die sich in den meisten Statistiken unabhängig von Alter und Ethnizität wiederfindet (Lamerz 2012, RKI 2013). Als weitere mögliche Risikofaktoren werden unter anderem eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Benzol sowie Adipositas und chronische Infektionen diskutiert. Eine familiäre Häufung ist selten, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko konnte jedoch für Verwandte ersten Grades nachgewiesen werden. Zudem sind Unterschiede im Erkrankungsrisiko verschiedener Ethnien bekannt. So ist die Inzidenzrate in der schwarzen Bevölkerung der USA höher als in der kaukasischen Bevölkerung. Die chinesische Bevölkerung weist die geringste Inzidenz auf (Landgren et al. 2006, Wallin et al. 2011).

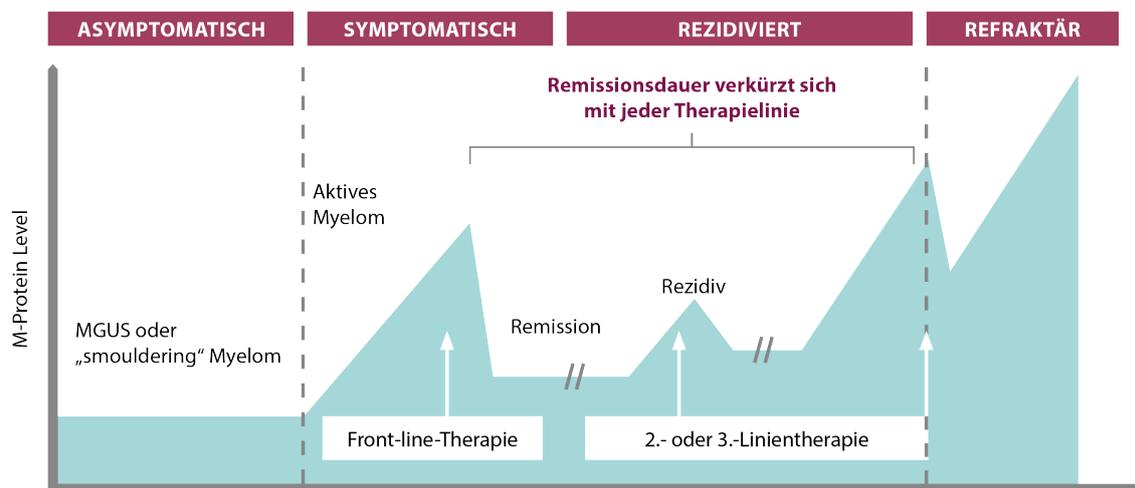
Krankheitsverlauf und Diagnosekriterien

Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist bisher nicht exakt geklärt. Alle Patienten zeigen bereits in Vorstufen der Erkrankung genetische Veränderungen, die für das Entstehen von entarteten Plasmazellen mit verantwortlich sind. Was die Auslöser dieser genetischen Instabilitäten sind, ist jedoch derzeit nicht abschließend geklärt. Die entarteten Plasmazellen produzieren im überwiegenden Teil der Fälle gesteigerte Mengen an monoklonalen, meist funktionslosen Immunglobulinen oder Immunglobulinteilen, die als sogenannte M-Proteine (monoklonale Plasmazellen oder Paraproteine) bezeichnet werden (DGHO 2013).

Dem symptomatischen multiplen Myelom scheint regelhaft eine asymptomatische Vorstufe vorauszu gehen, das sogenannte MGUS-Stadium (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) (Abbildung 3-1). In dieser Erkrankungsphase sind bereits geringe Mengen an monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar und M-Proteine zeigen sich bereits als pathologischer „Peak“ (sog. M-Gradient) in der Serumprotein-Elektrophorese oder als monoklonale Bande in der Immunfixationselektrophorese (Landgren et al. 2009, Weiss et al. 2009, Durie 2011, Palumbo et al. 2011a). An die MGUS schließt sich eine weitere asymptomatische Phase von unterschiedlicher Dauer an, in der die Erkrankung aber bereits als Myelom eingestuft wird und die sich durch eine höhere Tumormasse von der MGUS abgrenzt (Kyle et al. 2010, Rajkumar et al. 2014). Diese Phase wird als smouldering multiples Myelom (SMM) bezeichnet und ist mit einem deutlich höheren Progressionsrisiko zum multiplen Myelom von 10 % pro Jahr – im Vergleich zu 1 % pro Jahr bei der MGUS – verbunden (Kyle et al. 2007) (Abbildung 3-1). Im Gegensatz zum meist symptomatischen multiplen Myelom wird eine Therapie der Erkrankung in den asymptomatischen Stadien MGUS und SMM aktuell in deutschen und internationalen Leitlinien nicht empfohlen (DGHO 2013, Moreau et al. 2013, Ludwig et al. 2014a, Rajkumar et al. 2014, NCCN 2015).

Beim symptomatischen multiplen Myelom führt die unkontrollierte Ausbreitung der Plasmazellen bereits zu einem M-Proteinnachweis im Serum und/oder Urin und einer die Lebensqualität der Patienten teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik. Diese umfasst oftmals anämiebedingte Fatigue, durch Knochendestruktion verursachte Schmerzen, einschließlich pathologischer Frakturen und Folgen der Hyperkalzämie, sowie teils schwerwiegende Infektionen, welche durch eine Immunsuppression mit sekundärem Antikörpermangel mitbedingt sind. Die vermehrt gebildeten Immunglobuline/-teile (klonale Leichtketten) werden glomerulär filtriert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zur Ausscheidung über den Urin (mögliches Symptom: schäumender Urin) und/oder zu Ausfällungen im distalen Tubulus mit einer Nierenfunktionsverschlechterung bis hin zum Nierenversagen. Ebenso treten selten periphere Neuropathien auf, die mit starken Schmerzen und erheblicher Einschränkung der Alltagsaktivitäten bis hin zu vollständiger Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit einhergehen können (Kyle et al. 2009, Durie 2011, Gentile et al. 2012).

Ein Charakteristikum einer fortschreitenden Myelomerkkrankung kann zudem das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (auch Extramedullary Disease, EMD) sein. Weichteilplasmozytome können in verschiedenen Geweben auftreten, häufig sind Weichteilgewebe nahe dem Achsenskelett, aber auch Leber, Niere, Haut, Brust, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem, Lymphknoten oder die oberen Atemwegen betroffen (Varettoni et al. 2010). Weiterhin kann eine myelomassoziierte Leichtketten-(AL)-Amyloidose, bedingt durch Ablagerung fehlgefalteter M-Proteine in weiteren Organen, wie z. B. im Herz, im peripheren Nervensystem oder im Magen-Darm-Trakt, entstehen. In weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien kann das multiple Myelom in eine Plasmazellleukämie übergehen. Dies ist eine äußerst aggressive, maligne hämatologische Erkrankung, die mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist (Jelinek et al. 2015). Darüber hinaus bringen wiederkehrende Rezidive und eine zunehmende Refraktärität gegenüber den Therapieoptionen eine stete Verschlechterung der Lebensqualität mit sich und münden in der Regel im Tod des Patienten (Kumar et al. 2004, Durie 2011, Jakubowiak 2012a, Kumar et al. 2012, Orłowski 2013) (Abbildung 3-1). Häufigste Todesursache sind erkrankungsbedingte Infektionen gefolgt von Blutungen und Nierenversagen (Oshima et al. 2001).



Quelle: modifiziert nach Kumar et al. 2004, Kumar et al. 2012, Orłowski 2013

Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des multiplen Myeloms

In der Regel erleiden die Patienten mehrere Rezidive und werden im Laufe der Erkrankung refraktär.

Therapieindikation

Das therapiebedürftige multiple Myelom ist gemäß aktueller Leitlinien (DGHO 2013, Moreau et al. 2013, Ludwig et al. 2014a, Rajkumar et al. 2014) wie folgt definiert:

- Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Plasmozytom und
- „myeloma defining events“ („SLIM“) und myelominduzierter Endorganschaden („CRAB“), hierbei muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein:
 - (S) $\geq 60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
 - (Li) Ratio der freien Leichtketten im Serum (beteiligte zu nicht beteiligten Leichtketten ≥ 100 und betroffene Leichtketten ≥ 100 mg/l)
 - (M) >1 fokale Läsion in der Magnetresonanztomographie (MRT)
 - (C) Hyperkalzämie: Serum-Calciumspiegel $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl) oder $>0,25$ mmol/l (>1 mg/dl) über der oberen Grenze des Normwertes
 - (R) Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <40 ml pro min oder Serum-Kreatinin >177 μ mol/l (>2 mg/dl)
 - (A) Anämie: Hämoglobin <10 g/dl oder mindestens 2 g/dl unter der unteren Grenze des Normwertes
 - (B) Knochenläsionen: ≥ 1 osteolytische Läsion mittels Röntgenaufnahmen, CT oder PET-CT

Weitere Behandlungsindikationen sind das Vorliegen von myelombedingten Schmerzen, eines Hyperviskositätssyndroms oder anderer Komplikationen, die durch Zurückdrängen des multiplen Myeloms gelindert werden können (DGHO 2013).

Als Sonderfall ist die asekretorische Form des multiplen Myeloms erwähnenswert. Bei dieser Form des multiplen Myeloms wird von den malignen Plasmazellen kein M-Protein sezerniert, welches dementsprechend weder im Serum noch im Urin nachgewiesen werden kann. Das asekretorische Myelom macht nur etwa 3 % aller Fälle beim symptomatischen Myelom aus (Diebold et al. 2012).

Stadieneinteilung und Prognose

Patienten mit einem multiplen Myelom können mit Hilfe des International Staging Systems (ISS) in drei prognostische Subgruppen eingeteilt werden. Hierbei werden die β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und der Serum-Albumin-Wert zum Diagnosezeitpunkt als prognostische Tumormarker berücksichtigt (Tabelle 3-1) (Kumar et al. 2004, Greipp et al. 2005, Kumar et al. 2012, Orłowski 2013).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach dem International Staging System

Stadium	Befunde
I	Serum- β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin \geq 3,5 g/dl
II	Weder Stadium I noch III
III	Serum- β_2 -Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l

dl: Deziliter; g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm.

Für das ISS ist eine prognostische Aussagefähigkeit validiert. In der ursprünglichen Publikation von 2005 hatten Patienten im Stadium III nach ISS mit 29 Monaten eine geringere mediane Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten im Stadium I bzw. II (44 bzw. 62 Monate) (Greipp et al. 2005).

Über die Stadieneinteilung hinausgehend hängt die Prognose von Patienten mit multiplem Myelom von der Biologie der Erkrankung (genetische Marker, Plasmazell-Proliferation, Serum-LDH, extramedulläre Erkrankung oder leukämische Ausschwemmung von Plasmazellen), der Konstitution des Patienten (Alter, Allgemeinzustand des Patienten wie ECOG Performance-Status und Komorbidität) und dem Ausmaß der Endorganschädigung ab. Eine sehr schlechte Prognose (Hochrisiko) geht insbesondere mit bestimmten genetischen Translokationen, Deletionen und sonstigen Aberrationen einher, die durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) identifiziert werden können (z. B. t(4;14), t(14;16), t(14;20), Haplodiploidie und Deletion 17p) (Avet-Loiseau et al. 2010, Klein et al. 2011, Munshi et al. 2011, Reece 2011, Zamagni et al. 2011, DGHO 2013, Rajkumar 2013).

Die International Myeloma Working Group (IMWG) kombinierte das ISS mit zytogenetischen Parametern zu einer umfassenderen prognostischen Einteilung (Avet-Loiseau et al. 2013). Die ISS-iFISH Gruppe I ist definiert als ISS I oder II mit weder t(4;14) noch del(17p). Die ISS-iFISH Gruppe II ist definiert als entweder ISS III mit weder t(4;14) noch del(17p), oder ISS I mit entweder t(4;14) oder del(17p). Die ISS-iFISH Gruppe III ist definiert als ISS II oder III mit t(4;14) oder del(17p) (Avet-Loiseau et al. 2013).

Therapieziele

Das multiple Myelom führt unbehandelt bei ca. 50 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tod und selbst nach optimaler Therapie ist eine dauerhafte Heilung im Allgemeinen nicht möglich (Kumar et al. 2008). Primäres Ziel der Therapie ist daher eine Verzögerung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Überlebens. Da die Erkrankung in der Regel mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, wird zudem das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle, Rückbildung myelombedingter Komplikationen und einer weitest möglichen Wiederherstellung der normalen Lebensqualität angestrebt. Kurz- und langfristig belastende Nebenwirkungen der Therapie sollten dabei möglichst vermieden werden (DGHO 2013).

Als Standardbehandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms gilt – soweit möglich – aktuell die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) nach erfolgter Induktionstherapie. Diese zeigte im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie mit oder ohne weiteren Substanzen (wie z. B. Bortezomib oder Lenalidomid) ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (Attal et al. 1996, Palumbo et al. 2014a). Wichtige Eignungskriterien für die Hochdosischemotherapie sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen (im Allgemeinen ein biologisches Alter unter 65 bis 70 Jahre) und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität (Palumbo et al. 2009, DGHO 2013). Für diejenigen Patienten, die initial nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, stehen Kombinationen aus Melphalan-haltigen Therapien plus Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib und jeweils einem Glukokortikoid sowie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Verfügung.

Der einzige potentiell kurative Ansatz zur Behandlung des multiplen Myeloms ist nach derzeitigem Kenntnisstand die erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation, die aber nur bei sehr wenigen Patienten durchgeführt werden kann (Jakubowiak 2012b). Zudem gilt die allogene Stammzelltransplantation auch heute noch im klinischen Alltag als experimentell und sollte laut aktueller Leitlinie der IMWG und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) nicht außerhalb klinischer Studien angewendet werden (Lokhorst et al. 2010, DGHO 2013).

Bei ca. 95 % der Patienten rezidiert das multiple Myelom im Krankheitsverlauf – selbst im Falle einer vorangegangenen kompletten Remission (Goldschmidt et al. 2014). Eine tiefe und lang anhaltende Remission nach Beendigung der Therapie korreliert zwar mit einer guten Prognose, in der Krankheitsprogression des multiplen Myeloms entwickeln sich jedoch zunehmend Resistenzen der Myelomzellen und -klone gegenüber den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Auch nach wiederholtem erfolgreichem Ansprechen auf bestimmte Behandlungsstrategien, kommt es aufgrund einer immer aggressiver werdenden Erkrankung zu Rezidiven in immer kürzeren Zeitabständen. In der Krankheitsendphase, wenn beispielsweise wegen Nebenwirkungen oder Krankheitssymptomen bzw. fehlenden wirksamen Medikamenten keine Therapie mehr empfohlen wird, ist das Myelom oft sofort progredient (Durie 2011, Jakubowiak 2012a, Goldschmidt et al. 2014).

Definition des Krankheitsprogresses, des Rezidivs und der rezidierten und refraktären Erkrankung

Es existieren verschiedene Definitionen, um die heterogene Gruppe der rezidierten multiplen Myelome oder einen Krankheitsprogress zu beschreiben. Prinzipiell ist zwischen einem biochemischen Rückfall, dem ein M-Protein-Anstieg ohne die typischen Myelomkomplikationen zugrunde liegt, und einem symptomatischen, klinischen Rezidiv zu unterscheiden.

Am weitesten akzeptiert sind die Definitionen des Rezidivs und der Krankheitsprogression der IMWG (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014b). Diese werden im Folgenden beschrieben.

Tabelle 3-2: Definition eines behandlungsbedürftigen Rezidivs bzw. einer Krankheitsprogression und einer rezidierten und refraktären Erkrankung

	Definition
Signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdopplung der M-Proteinkonzentration in zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 2 Monaten • Eines der folgenden Ereignisse in zwei aufeinanderfolgenden Messungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg der absoluten M-Proteinkonzentration im Serum von ≥ 1 g/dl ○ Anstieg der absoluten M-Proteinkonzentration im Urin ≥ 500 mg/24 h ○ Anstieg der beteiligten freien Leichtketten (FLC)-Werte von ≥ 20 mg/dl (plus einer abnormalen FLC-Ratio) oder ein Anstieg um 25 %
Klinisches Rezidiv	<p>Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und/oder der Organdysfunktion (CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion). Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung neuer Weichteilplasmozytome oder Knochenläsionen • Absolute Steigerung in der Größe der existierenden Plasmozytome oder Knochenläsionen. Eine absolute Zunahme ist definiert als 50 % (und mind. 1 cm) Zunahme gemessen über die Summe der Durchmesser der messbaren Läsion • Hyperkalzämie ($>11,5$ mg/dl) [$2,65$ mmol/l bzw. $2,875$ mmol/l] • Myelombedingte Abnahme des Hämoglobin (Hb) von ≥ 2 g/dl [$1,25$ mmol/l] • Myelombedingte Zunahme des Serum-Kreatinins um ≥ 2 mg/dl [≥ 177 μmol/l] • Hyperviskosität, die eine Therapie bedingt
Krankheitsprogress	<p>Ein Krankheitsprogress für Patienten, die nicht in kompletter Remission sind, erfordert mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert: <ul style="list-style-type: none"> ○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder ○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder ○ der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg ≥ 10 %) • Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $>11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein: Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absolute Steigerung >10 mg/dl)
Rezidiert und refraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Ansprechen auf Salvage-Therapie oder • Krankheitsprogress innerhalb von 60 Tagen nach letzter Therapie, wenn unter irgendeiner vorangegangenen Therapie mindestens eine minimale Remission (MR) erreicht wurde
<p>cm: Zentimeter; CRAB: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen; d: Tag; dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten; g: Gramm; h: Stunden; Hb: Hämoglobin; l: Liter; mg: Milligramm; mind.: Mindestens; mmol: Millimol; MR: Minimale Remission; μmol: Mikromol.</p> <p>Quelle: (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014b)</p>	

Aktuelle Therapie bei Krankheitsprogress, Rezidiv und rezidivierter und refraktärer Erkrankung

Ob ein Myelom auf die Therapie längerfristig anspricht und wann ein Krankheitsprogress oder ein Rezidiv eintritt, lässt sich für den einzelnen Patienten trotz neuer Erkenntnisse nur eingeschränkt vorhersagen und kann zwischen wenigen Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie und einigen Jahren variieren. Ebenso sind die genauen Ursachen für die sehr heterogenen rezidivierenden Verläufe nicht abschließend geklärt (Brioli et al. 2014, Ludwig et al. 2014b, Röllig et al. 2015).

Eine unmittelbare Intervention ist indiziert beim Nachweis von CRAB-Kriterien oder einer Hyperviskosität (Durchblutungsstörungen durch Blutverdickung), die eine Therapie erforderlich machen (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014b). Insbesondere eine krankheitsbedingte Schädigung der Niere erfordert eine umgehende und schnell wirksame Therapie, um ein Nierenversagen zu vermeiden.

Allerdings kann bei hoher Tumorlast und rascher Verdopplung der M-Proteinkonzentration ein Therapiebeginn bereits vor dem Nachweis der klinischen CRAB-Kriterien sinnvoll sein (signifikanter M-Protein-Rückfall), da eine starke Zunahme der Tumormasse schnell zu Endorganschäden führen kann. Ein rascher Anstieg der Leichtkettenkonzentration kann ebenso einen sofortigen Therapiebeginn auch ohne nachgewiesene CRAB-Kriterien erfordern (Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014b).

Gegenwärtig ist für progrediente Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Zudem steht für Patienten mit mindestens einer vorausgegangenen Therapie Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib als Monotherapie sowie Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin als zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Hierbei müssen sich die Patienten bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sein.

Die aktuelle Leitlinie der DGHO gibt keine eindeutige Empfehlung für die Therapie des rezidivierten Myeloms (DGHO 2013), da die Wahl des Therapiebeginns und des Behandlungsregimes in dieser Situation in der Regel individuell getroffen wird. Hierbei sollten die folgenden patientenspezifischen sowie krankheits- und therapielevanten Faktoren berücksichtigt werden (Goldschmidt et al. 2014):

- Die Wahrscheinlichkeit, ein patientenrelevantes **Ansprechen** zu erreichen, nimmt mit jedem Rezidiv aufgrund der Entwicklung von Resistenzbildung gegenüber den zur Verfügung stehenden Medikamenten und der Biologie der Erkrankung ab (Kumar et al. 2004, Durie et al. 2012, Orłowski 2013). Bei der Therapiewahl sollte daher die Aggressivität der Erkrankung bzw. die Art und Anzahl der vorausgegangenen Therapien sowie die Qualität und Dauer des Ansprechens auf die jeweils vorangegangene Therapielinie berücksichtigt werden (Mohty et al. 2012).

- Die **Lebensqualität** der Patienten verschlechtert sich mit zunehmender Krankheitsprogression (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014). Daher ist eine rasche Symptomkontrolle und Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit („symptomfreie Zeit“) durch eine effektive Behandlung eines der wichtigsten Therapieziele. Sofern eine sehr gute partielle Remission (VGPR) oder tiefere Remission nicht möglich ist, sollte zumindest eine Reduktion der Tumorlast angestrebt werden, um die Lebensqualität der Patienten möglichst zu verbessern oder eine weitere Verschlechterung zu vermeiden (DGHO 2013).
- Patienten im Rezidiv befinden sich häufig in einem fortgeschrittenen Alter und schlechten Gesundheitszustand. Letzterer wird hervorgerufen durch die Krankheitsprogression, altersbedingte Komorbiditäten und kumulierte Toxizitäten der Vortherapien. Kurz- und langfristig belastende **Nebenwirkungen** der Therapie sollten daher so weit wie möglich reduziert werden (Gay et al. 2010, Jakubowiak 2012a).

Zusammenfassend ist das multiple Myelom charakterisiert durch heterogene Krankheitsverläufe mit regelhaft wiederkehrenden Rezidiven und zunehmender Refraktärität, einer die Lebensqualität der Patienten teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung. Nach heutigem Erkenntnisstand ist eine Heilung nur in seltenen Fällen möglich. Für eine erfolgreiche Therapie sollten insbesondere bei Patienten mit Rezidiven sowohl krankheits- und therapierelevante als auch patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden. Die Indikation für einen Behandlungsbeginn in dieser Situation und die Wahl der Rezidivtherapie erfolgt daher in der Regel individuell und unter Berücksichtigung des Ansprechens, der Vortherapie, der Lebensqualität und möglicher Nebenwirkungen (Ludwig et al. 2014b, Röllig et al. 2015). Da die Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Remission zu erreichen mit jedem Rezidiv abnimmt, ist es besonders im ersten Rezidiv wichtig, die Krankheit mit einer hochwirksamen Therapie zu behandeln und zu kontrollieren, um nachfolgende Rezidive so lange wie möglich aufzuschieben (Kumar et al. 2004, Durie et al. 2012, Orłowski 2013).

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst zulassungsgemäß erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Diese Patienten haben einen akuten Bedarf für eine Therapie, um einen weiteren Krankheitsprozess möglichst lange aufzuschieben und die Lebensqualität weitestgehend zu verbessern oder zumindest zu erhalten.

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.

Trotz der Zulassung neuer Therapieoptionen im letzten Jahrzehnt ist die Lebenserwartung von Patienten mit einem multiplen Myelom immer noch stark reduziert und fast alle Patienten erleiden nach wie vor wiederholte Rezidive mit zunehmender Refraktärität. Aus diesem Grund gilt die Erkrankung auch immer noch als unheilbar. Erschwert wird eine erfolgreiche Therapie bei rezidivierten Patienten durch eine zunehmende krankheits- oder patientenbedingte Morbidität, aber auch durch therapiebedingte, teils kumulative Toxizitäten (Durie 2011, Jakubowiak 2012a). Es besteht daher ein großer therapeutischer Bedarf für die Behandlung des multiplen Myeloms hinsichtlich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Überleben und Ansprechen

Neue Medikamente (beispielsweise Bortezomib und Lenalidomid) zeigten in den Zulassungsstudien bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom eine moderate Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens gegenüber den bis dahin verfügbaren Therapieoptionen (Richardson et al. 2003, Richardson et al. 2006, Richardson et al. 2007, Dimopoulos et al. 2009, San Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014). Dennoch beträgt die Lebenserwartung bei Patienten nach dem ersten Rezidiv nur etwa drei Jahre (Durie et al. 2012). Patienten in der Rezidivsituation erreichen bisher im Median lediglich ein progressionsfreies Überleben (PFS) von sechs bis maximal 18 Monaten (Dimopoulos et al. 2009, Garderet et al. 2012, San-Miguel et al. 2014, Stewart et al. 2014). Ebenso sind für Patienten, die refraktär auf Bortezomib und Lenalidomid sind, Therapieoptionen sehr limitiert (Armoiry et al. 2011, Teitelbaum et al. 2013). Daher besteht beim multiplen Myelom immer noch ein dringender therapeutischer Bedarf an neuen effizienten Behandlungsoptionen, um das progressionsfreie und das Gesamtüberleben möglichst lange zu verlängern (Avet-Loiseau et al. 2010, Mateos 2010, Reece 2011). Aktuelle Standardtherapien erreichen nur in etwa der Hälfte der Rezidiv-Patienten mindestens eine partielle Remission (40 % bis 60 %) und nur 10 % bis 15 % der Patienten erfahren eine komplette Remission (Richardson et al. 2007, Weber et al. 2007, Dimopoulos et al. 2009, Vij et al. 2014).

Eine Korrelation zwischen Tiefe des Ansprechens und Länge des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens konnte für neu diagnostizierte Patienten gezeigt werden (Koleva et al. 2011, Kumar et al. 2012, Moreau et al. 2013, Lonial et al. 2014) und ist laut aktueller ESMO-Leitlinie statistisch nachgewiesen (Moreau et al. 2013). Erste Hinweise auf einen entsprechenden Zusammenhang zeigten sich auch für das rezidierte Myelom (Chanan-Khan et al. 2010, Siegel et al. 2012, Lonial et al. 2014). Ebenso scheint sich die Dauer der Remission prognostisch positiv auf das Gesamtüberleben auszuwirken (Lonial et al. 2014).

Die neue Substanz Carfilzomib, die in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason einem höheren Anteil an Patienten eine tiefere und längere Remission als die herkömmlichen Optionen ermöglicht, wird dringend benötigt, um die Krankheitskontrolle und das Überleben in dieser schwerwiegenden Erkrankung zu verbessern. Die Therapiekombination KRd aus Substanzen mit unterschiedlichen und synergistischen Wirkansätzen eröffnet die Möglichkeit, Tumorzellen effektiver und umfassender zu eliminieren und Resistenzen zu überwinden (Stewart et al. 2014). Damit kann sie einen entscheidenden Beitrag leisten, ein erneutes Ausbrechen der Erkrankung zu verhindern oder zu verzögern.

Morbidität

Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom leiden aufgrund ihres höheren Alters und fortgeschrittenen Krankheitszustands oft unter mehreren Komorbiditäten. Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen über 50 % der Patienten mindestens eine Komorbidität auf und mit jeder Therapielinie wächst dieser Anteil (Yong et al. 2015).

Es finden sich häufig kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Bluthochdruck (ca. 36 %), koronare Herzerkrankungen (ca. 14 %) und Arrhythmien (ca. 4 %) (Knauf et al. 2009) oder eine myelombedingte periphere Neuropathie (ca. 3 bis 15 %) (Richardson et al. 2009, Ludwig et al. 2014a). Das Fortschreiten der Myelomerkrankung sowie myelotoxische Vortherapien können darüber hinaus zu einer Immunsuppression und in Folge dessen zu schwerwiegenden Infektionen führen (Palumbo et al. 2014b). Hierbei unterliegen besonders ältere Patienten einem hohen Infektionsrisiko (Goldschmidt et al. 2014).

Nierenfunktionsstörungen gehören mit bis zu 40 % zu den häufigsten krankheitsbedingten Komplikationen des rezidierten Myeloms (Richardson et al. 2005, Kleber et al. 2009, Fukushima et al. 2011, Krejci et al. 2011, Burnette et al. 2013). Etwa 10 % dieser Patienten erleiden ein akutes Nierenversagen und benötigen eine Dialyse. Aufgrund der Nierentoxizität kann z. B. Lenalidomid in dieser Situation nur dosisreduziert eingesetzt werden. In diesen Fällen ist jedoch eine umgehende Behandlung mit einem effektiven und rasch wirkenden Medikament angezeigt, denn eine schnelle Tumorreduktion und Minimierung der nephrotoxischen M-Proteine ist für den Therapieerfolg entscheidend (DGHO 2013). Daher ist in dieser Therapiesituation ein rasch wirkender Proteasom-Inhibitor besonders geeignet. Liegt eine Bortezomib-bedingte Vorschädigung vor, gibt es derzeit wenige Therapiealternativen.

Insgesamt sind aufgrund der vielfachen Komorbiditäten und des erhöhten Risikos für Begleiterkrankungen neue, effiziente und gut verträgliche Substanzkombination dringend erforderlich.

Lebensqualität

Die Symptomatik des multiplen Myeloms geht bei fortschreitender Erkrankung, steigender Anzahl an Komorbiditäten und mit zunehmender Refraktärität auf die Therapie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einher (Mols et al. 2012, Acaster et al. 2013, Jordan et al. 2014). Die Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität ist daher eines der wichtigsten Therapieziele beim rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myelom. Eine rasche Symptomkontrolle und Ausweitung der remissionsfreien Zeit („symptomfreie Zeit“) stehen dabei ebenso im Vordergrund wie die Minimierung der Nebenwirkungen der Behandlung. Fatigue, Knochenschmerzen, unspezifische Schmerzen, Kribbeln und Benommenheit werden von Myelompatienten als besonders unangenehm bewertet (Mols et al. 2012). Auch Angstsymptome und Anzeichen einer Depression wurden bei bis zu einem Viertel der Myelompatienten beschrieben (Molassiotis et al. 2011, Bumeder et al. 2012). Insbesondere die periphere Neuropathie kann die Lebensqualität der Betroffenen leidvoll einschränken und bis hin zu vollkommener Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen. Starke Schmerzen und erhebliche Einschränkungen der Alltagsaktivitäten wie beispielsweise das Schreiben, Gehen oder Greifen nach Gegenständen erleben die betroffenen Patienten als belastend und machen die Erkrankung allgegenwärtig (Hurtz et al. 2014). Da einige dieser Beschwerden auch durch die Therapie bedingt sein oder verschlimmert werden können, bedarf es neuer, effektiver und zugleich besser verträglicher Substanzen, die einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität leisten können.

Sicherheit

Therapiebedingte Toxizitäten können einen Behandlungsabbruch oder Dosisanpassungen notwendig machen und eine erfolgreiche Therapie erschweren. Besonders nach mehreren durchlaufenen Therapielinien und Einsatz verschiedener Substanzen können kumulative Toxizitäten auftreten. Im schlimmsten Fall stehen keine effektiven Therapiealternativen mehr zur Verfügung. Häufig auftretende, therapiebedingte Toxizitäten bei der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms sind periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Infektionen und gastrointestinale Erkrankungen (Gay et al. 2010, Jakubowiak 2012a).

Eine schwere periphere Neuropathie (PN), die mit starken Schmerzen oder einer Einschränkung der Selbstversorgung einhergeht, aber auch Hilfsmittel erforderlich machen kann und teilweise lebensbedrohlich ist (Grad ≥ 3), tritt in bis zu 13 % der Fälle unter einer Bortezomib-Therapie auf (Richardson et al. 2005, Palumbo et al. 2006, Facon et al. 2007, Palumbo et al. 2008, Hulin et al. 2009, Waage et al. 2010, Wijermans et al. 2010, Palumbo et al. 2011a, Jakubowiak 2012a, Martin et al. 2013). Bortezomib steht inzwischen auch als subkutane Applikation mit reduzierter neurologischer Toxizität zur Verfügung, führte in klinischen Studien bei rezidivierten Myelompatienten aber dennoch auch in 6 % der Fälle zu einer schweren PN (Grad ≥ 3) (Moreau et al. 2011). Eine vollständige Rückbildung der PN ist

nach Absetzen oder Dosisreduktion der Bortezomib-Therapie in ca. 2/3 der Fälle möglich (Janssen-Cilag 2015).

Lenalidomid wirkt myelosuppressiv und geht mit Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsrisiko einher. Eine Grad 3/4 Neutropenie bzw. Thrombozytopenie tritt bei ca. 35 % bzw. 13 % der Patienten auf, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Dimopoulos et al. 2009). Diese Therapienebenwirkungen können zwar meist durch Dosisanpassung und/oder die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren vermieden oder behandelt werden, dennoch können sie eine optimale Wirksamkeit beeinträchtigen. Lenalidomid und Thalidomid erhöhen zudem das Risiko für z. T. lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen, die Therapieabbrüche nach sich ziehen können. Zudem wurde bei Lenalidomid-vorbehandelten Patienten ein höheres Risiko an Zweitneoplasien sowie an akuten myeloischen Leukämien und Morbus Hodgkin beobachtet (Celgene 2015). Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit einer mäßig oder stark eingeschränkten Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden Dosisanpassungen empfohlen, um die Verträglichkeit der Substanz zu gewährleisten (Celgene 2015).

Aufgrund des bestehenden dringlichen therapeutischen Bedarfs für die Behandlung des multiplen Myeloms sind neue Therapien erforderlich, die eine verbesserte Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit erlauben. Dies gilt insbesondere für die Patienten, die bereits eine Vortherapie erhalten haben und für die angesichts der Komplexität der Erkrankung eine hochgradig individualisierte Behandlungsstrategie notwendig ist. Dieser therapeutische Bedarf wurde durch die EMA anerkannt, indem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die Bewertung von Carfilzomib im Rahmen einer beschleunigten Bearbeitung („Accelerated Assessment“) durchgeführt hat. Dieses Verfahren soll im Falle einer bestehenden Versorgungslücke Patienten einen schnelleren Zugang zu Arzneimitteln ermöglichen (EMA 2015). Der Status des beschleunigten Bewertungsverfahrens ist solchen Medikamenten vorbehalten, die von bedeutendem Interesse für die öffentliche Gesundheit sind, wie z. B. die Einführung einer therapeutischen Innovation.

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.

Das multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung und repräsentiert weniger als 2 % aller Krebserkrankungen in Deutschland (RKI 2013).

Quellen zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz

Epidemiologisches Krebsregister des Robert Koch-Instituts

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des multiplen Myeloms in Deutschland wurde das epidemiologische Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) verwendet, dessen Analysen in Fachkreisen anerkannt sind und bereits in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden (IQWiG 2015). Die aktuellen Daten sind in der 9. Auflage der Publikation „Krebs in Deutschland“ veröffentlicht worden (RKI 2013).

Bei einer Interpretation der Publikation „Krebs in Deutschland“ ist auf den Unterschied zwischen der 8. Auflage (2007/2008), die in zurückliegenden Nutzenbewertungen herangezogen wurde, und der 9. Auflage (2009/2010) hinzuweisen (RKI 2013). Der Unterschied ist darin begründet, dass die epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland erst seit dem Jahr 2009, zuletzt durch die Aufnahme des Krebsregisters Baden-Württemberg, Flächendeckung erreicht hat. Der Erfassungsgrad des RKI-Krebsregisters hat daher seit der 8. Auflage zugenommen, sodass im Jahr 2010 bereits neun Bundesländer eine geschätzte Vollzähligkeit von mindestens 90 % und sieben Bundesländer sogar von >95 % erreichten. Für die Jahre ab 2011 ist daher mit einer weiteren Verbesserung des Erfassungsgrades zu rechnen.

Das RKI dokumentiert das multiple Myelom unter dem Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.- „Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“. Hierzu zählen die Subkategorien C90.0 „multiples Myelom“, C90.1 „Plasmazellenleukämie“, C90.2 „extramedulläres Plasmozytom“ und C90.3 „solitäres Plasmozytom“ (DIMDI 2015). Es werden jedoch keine separaten Daten zu den Subkategorien angegeben, daher ist nicht ersichtlich, welchen Anteil die Subkategorie C90.0 „multiples Myelom“ einnimmt.

Eine orientierende Suche in den Krebsregistern der Bundesländer ergab, dass detaillierte Daten zu den Subkategorien des Diagnoseschlüssels ICD-10 C90.- in den Datenbanken der Krebsregister Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein verfügbar sind (Hamburgisches Krebsregister 2015, Krebsregister Saarland 2015, Krebsregister Schleswig-Holstein 2015). In den Online-Datenbanken können neben dem Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.- auch detaillierte Angaben zu den Subkategorien C90.0, C90.1 und C90.2 abgerufen werden (für das Krebsregister Saarland sind es die äquivalenten ICD-9 Diagnoseschlüssel ICD 203.0, 203.1 und 203.8). Um mögliche jährliche Schwankungen der Erkrankungsraten abzufangen, wurde der Anteil des Diagnoseschlüssels ICD-10 C90.0 am Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.- auf Basis von zwei Jahren (aktuellste verfügbare Daten in allen drei Krebsregistern) gemittelt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Verteilung der Subkategorien des Diagnoseschlüssels ICD-10 C90.-

Register	Jahr	Fallzahl				Anteil C90.0 Mittelwert (2010-2011)
		C90.-	C90.0	C90.1	C90.2	
Hamburg	2010	142	136	3	3	97,2 %
	2011	145	143	1	1	
Saarland ^a	2010	76	71	0	5	95,6 %
	2011	87	85	0	2	
Schleswig-Holstein	2010	253	243	2	8	96,8 %
	2011	249	243	0	6	

a: Datenbank basiert auf der ICD-9 Nomenklatur, die auf den ICD-10 Diagnoseschlüssel übertragbar ist: 203.- „multiples Myelom und immunproliferative Neubildungen“, 203.0 „multiples Myelom“, 203.1 „Plasmazellen-Leukämie“, 203.8 „sonstige immunproliferative Neubildungen“.

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.

Quelle: (Hamburgisches Krebsregister 2015, Krebsregister Saarland 2015, Krebsregister Schleswig-Holstein 2015)

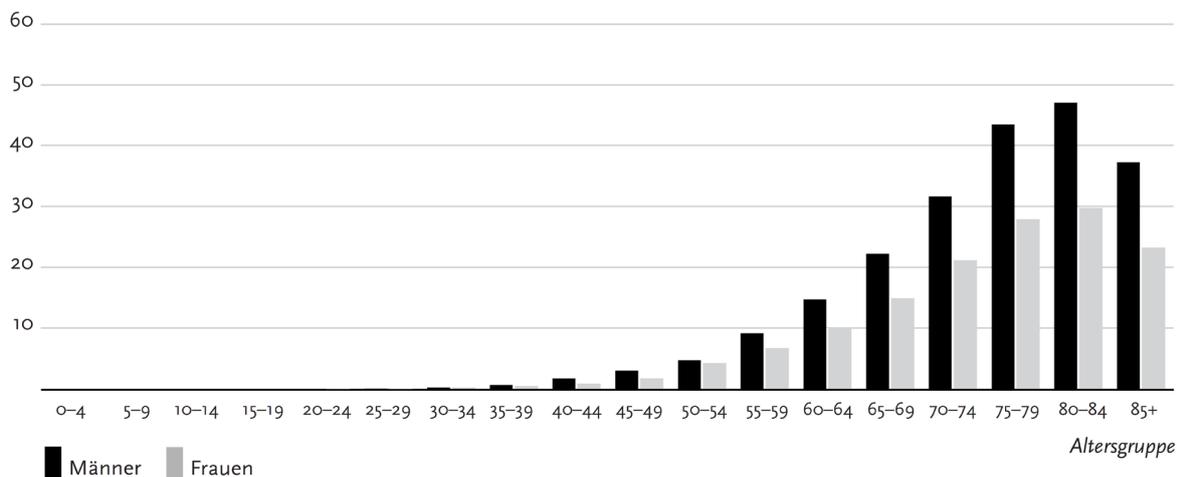
In den Jahren 2010 und 2011 wurden im Mittel 96,5 % (Spanne: 95,6 bis 97,2) der Patienten unter dem Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.0 „multiples Myelom“ kodiert. Die Anpassung der Patientenzahlen auf den Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.0 erfolgt lediglich für die Bestimmung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4).

Inzidenz

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Jahr 2010)

	Gesamt	Weiblich	Männlich
Inzidenz	6.140	2.780	3.360
Quelle: (RKI 2013)			

Die Inzidenz des multiplen Myeloms wurde für das Jahr 2010 auf 6.140 Neuerkrankungen geschätzt (Tabelle 3-4) (RKI 2013). Das multiple Myelom tritt allgemein etwas häufiger bei Männern auf (Lamerz 2012, RKI 2013). Dies spiegelt sich auch in der geschlechtsspezifischen Inzidenz im Jahr 2010 wider, wonach 55 % der Neuerkrankungen Männer betrafen (RKI 2013).



Quelle: modifiziert nach RKI 2013

Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2009 bis 2010)

Mit zunehmenden Alter steigt das Erkrankungsrisiko für das multiple Myelom stark an (Abbildung 3-2), dementsprechend lag im Jahr 2010 das mittlere Erkrankungsalter bei 74 Jahren für Frauen bzw. 71 Jahren für Männer (RKI 2013).

5-Jahresprävalenz

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2010)

	Gesamt	Weiblich	Männlich
5-Jahresprävalenz	17.300	8.100	9.200
Quelle: (RKI 2013)			

Als 5-Jahresprävalenz erfasst das RKI alle noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu am multiplen Myelom erkrankt waren. Für das Jahr 2010 wurde eine 5-Jahresprävalenz von 17.300 Patienten ermittelt (Tabelle 3-5) (RKI 2013).

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.

Für das Jahr 2014 prognostiziert das RKI basierend auf einer linearen Trend-Fortschreibung der vergangenen zehn Jahre eine Inzidenz von 6.600 Patienten (RKI 2013). Zur 5-Jahresprävalenz wurde keine Trend-Fortschreibung für das Jahr 2014 durchgeführt. Auf Grundlage dieser Daten werden im folgenden Abschnitt die zu erwartenden Änderungen der Inzidenz und der 5-Jahresprävalenz für die kommenden fünf Jahre (2016-2021) prognostiziert.

Basierend auf den RKI-Daten der Jahre 2009 bis 2010 bzw. der Prognose für die Inzidenz im Jahr 2014 kann die zu erwartende jährliche Steigerungsrate ermittelt werden:

$$\frac{\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr}}{\text{Fallzahl} \times \text{Beobachtungszeitraum in Jahren}} \times 100 = \text{Steigerungsrate}$$

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate, werden Inzidenz und 5-Jahresprävalenz anschließend für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben:

$$\text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) = \text{Fallzahl}$$

Um die Unsicherheit, mit der die Prognose behaftet ist, zu berücksichtigen, wird zusätzlich das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses Intervall gibt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 % an:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETAINV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETAINV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

mit n =Analysestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung), k =Studienwert (Inzidenz bzw. 5-Jahresprävalenz), $\alpha=0,05$.

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre

Jahr	RKI-Daten			Prognose ^b (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^c					
	2009	2010	2014 ^a (Prognose)	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz	6.170	6.140	6.600	6.745 (6.585- 6.908)	6.819 (6.658- 6.982)	6.893 (6.731- 7.058)	6.968 (6.805- 7.134)	7.044 (6.880- 7.210)	7.121 (6.957- 7.289)
5-Jahres- prävalenz	17.200	17.300	-	17.911 (17.650- 18.176)	18.015 (17.753- 18.280)	18.200 (17.857- 18.385)	18.225 (17.961- 18.491)	18.330 (18.066- 18.598)	18.437 (18.172- 18.706)

a: Prognose des Robert Koch-Instituts.
b: Prognose basiert auf eigener Ermittlung der mittleren jährlichen Steigerungsrate (Inzidenz: 1,09 %; 5-Jahresprävalenz: 0,58 %).
c: Spannweite nach Clopper-Pearson-Intervall (95 %-KI).
Dargestellte Werte sind aufgerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.
RKI: Robert Koch-Institut; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (RKI 2013)

Ausgehend von einer Inzidenz von 6.170 Patienten beträgt das ermittelte Wachstum von 2009 bis 2014 1,09 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen). Mittels der anschließenden linearen Fortschreibung lässt sich daher für das Jahr 2016 eine Inzidenz von 6.745 Patienten (Spanne: 6.585 bis 6.908) und für das Jahr 2021 von 7.121 Patienten (Spanne: 6.957 bis 7.289) prognostizieren (Tabelle 3-6).

Für die 5-Jahresprävalenz ergibt sich ein Wachstum für den Zeitraum 2009 bis 2010 von 0,58 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen). Aufgrund der hierauf basierenden Prognose lässt sich für das Jahr 2016 eine zu erwartende 5-Jahresprävalenz von 17.911 Patienten (Spanne: 17.650 bis 18.176) und für das Jahr 2021 von 18.437 Patienten (Spanne: 18.172 bis 18.706) schätzen (Tabelle 3-6).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	6.838 (Spanne: 5.393-8.111)	5.922 (Spanne: 4.670-7.024)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Berechnung der Zielpopulation

Zu der Anzahl der erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegen keine öffentlich verfügbaren Daten vor. Im Folgenden wird die Zielpopulation daher schrittweise hergeleitet (Abbildung 3-3).

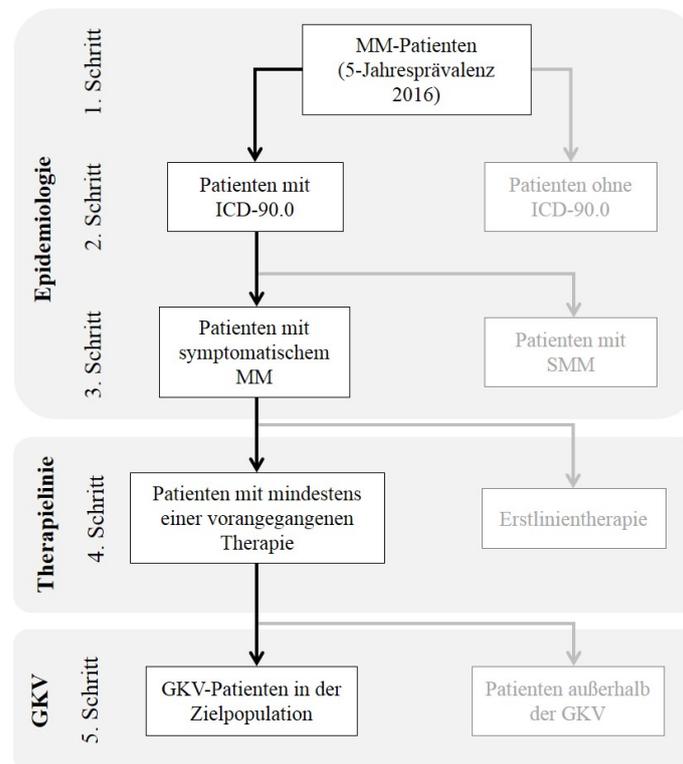


Abbildung 3-3: Schritte zur Berechnung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; MM: Multiples Myelom; SMM: Smouldering multiples Myelom.

1. Schritt

Die in Abschnitt 3.2.3 auf Grundlage des Krebsregisters des RKI (RKI 2013) prognostizierte 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2016 dient als Ausgangswert. Um Angaben zur Unsicherheit treffen zu können, wird zusätzlich das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Für das Jahr 2016 ergibt sich somit eine Basispopulation von 17.911 Patienten mit einer Spannweite von 17.650 bis 18.176 Patienten.

2. Schritt

Das RKI dokumentiert das multiple Myelom unter dem übergeordneten Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.- und unterscheidet nicht zwischen den untergeordneten Subkategorien. Daher werden neben der Subkategorie C90.0 „multiples Myelom“ auch Daten der Subkategorien C90.1 „Plasmazellenleukämie“, C90.2 „extramedulläres Plasmozytom“ und C90.3 „solitäres Plasmozytom“ registriert, sodass die Anzahl Patienten mit multiplem Myelom leicht überschätzt wird. In Abschnitt 3.2.3 ergab eine Analyse der Krebsregister der Länder, dass im Mittel 96,5 % der Patienten unter ICD-10 C90.- auch mit einem multiplen Myelom (C90.0) diagnostiziert wurden (Tabelle 3-3). Darauf basierend reduziert sich die Patientenpopulation von Carfilzomib um 3,5 % (Spanne: 2,8 bis 4,4) auf 17.284 Patienten (Spanne: 16.873 bis 17.667).

3. Schritt

Das smouldering multiple Myelom (SMM) ist eine asymptomatische Form des multiplen Myeloms, die im Allgemeinen nicht als behandlungsbedürftig eingestuft wird (DGHO 2013, Moreau et al. 2013, Ludwig et al. 2014a, NCCN 2015). Für diese Patienten ist eine Behandlung mit Carfilzomib nicht indiziert und daher werden sie nicht in die Berechnung der Zielpopulation einbezogen.

Der Anteil der Patienten mit SMM basiert auf Angaben der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Pomalidomid. Demnach reduziert sich die Patientenpopulation durch Abzug der Patienten mit SMM um 11,5 % (Spanne: 8 bis 15) (IQWiG 2013). Nach Abzug der Patienten mit SMM ergibt sich eine Basispopulation von 15.297 Patienten mit einer Spanne von 14.342 bis 16.253 Patienten.

4. Schritt

Carfilzomib ist für erwachsene Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Von der in den Schritten 1 bis 3 genannten Patientenzahl müssen daher die Patienten, die mit einer Erstlinientherapie behandelt werden, abgezogen werden. Für diesen Berechnungsschritt liegen keine öffentlichen Daten vor, weshalb auf intern vorliegende Dokumente Bezug genommen werden musste.

Um den Anteil der Patienten zu bestimmen, wurde eine Datenbankstudie des Marktforschungsinstituts IMS Health herangezogen. Details zur Methodik können dem Bericht „Disease Insights. Multiple Myeloma – Germany“ entnommen werden (IMS Health 2015). Zusammenfassend basierte die Herleitung auf folgenden Schritten:

- Erste Therapielinie
 - Ausgangswert: Inzidente Patienten mit multiplem Myelom
 - Reduktion um den Anteil von 5 % der Patienten, die nicht unter ICD-10 C90.-, sondern unter „bösartige immunproliferative Krankheiten“ (ICD-10 C88.-) kodiert wurden
 - Reduktion um den Anteil der Patienten mit asymptomatischem SMM
 - Reduktion auf Basis von krankheits-, länder- und altersspezifischen Sterberaten
 - Patienten, die nach der Induktionstherapie keine Krankheitsprogression erfahren, werden in der Therapielinie Erhaltungstherapie berücksichtigt
- >1 Therapielinie
 - Ausgangswert: Patienten in erster Therapielinie
 - Alle Patienten mit Krankheitsprogression wurden in die jeweils nächste Therapielinie einbezogen

Da in die Berechnung der Zielpopulation lediglich der Anteil der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie eingeflossen ist, haben die im Vergleich zu den Schritten 1 bis 3 abweichenden Patientenzahlen keinen Einfluss.

In Tabelle 3-8 ist die Verteilung der Patienten mit multiplem Myelom nach Therapielinien in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-8: Anteil der Patienten nach Therapielinien in Deutschland

	Erste Therapielinie (inkl. Erhaltungstherapie)	>1 Therapielinie	Anteil >1 Therapielinie
Patienten mit multiplem Myelom	9.080	7.348	44,7 %
inkl.: Inklusive. Quelle: (IMS Health 2015)			

In Deutschland erhalten demnach etwa 45 % aller Patienten eine Behandlung in der zweiten oder einer späteren Therapielinie. Dieser in Tabelle 3-8 genannte Anteil wird im Folgenden zur Berechnung der Basispopulation herangezogen. Darüber hinaus wird das Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson zur Bestimmung der unteren und oberen Grenze verwendet, um die Unsicherheit, die mit einer Datenbank-Auswertung einhergeht, zu berücksichtigen. Die Patientenpopulation von Carfilzomib reduziert sich somit um 55,3 % (Spanne: 50,1 bis 62,4) auf 6.838 Patienten (Spanne: 5.393 bis 8.111).

5. Schritt

Zur Berechnung des Anteils der GKV-Patienten in der Zielpopulation werden die Anzahl der GKV-Versicherten und die deutsche Gesamtbevölkerung herangezogen. Die aktuellsten Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten sind 70.290.000 Versicherte im Jahr 2014 (BMG 2015). Die Gesamtbevölkerung in Deutschland auf Basis des aktuellsten Mikrozensus betrug im Jahr 2014 81.767.500 Menschen (DESTATIS 2014), sodass sich ein Anteil von 86,6 % GKV-Versicherter ergibt. Der GKV-Anteil in der Zielpopulation von Carfilzomib ergibt daher im Jahr 2016 5.922 Patienten mit einer Spanne von 4.670 bis 7.024 Patienten.

Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation mit Spannweite

	Patienten in der Zielpopulation
1. Schritt	
5-Jahresprävalenz ^a	17.911 (Spanne: 17.650-18.176)
2. Schritt	
Abzug der Patienten ohne ICD-10 C90.0 ^b	17.284 (Spanne: 16.873-17.667)
3. Schritt	
Abzug der Patienten mit SMM ^c	15.297 (Spanne: 14.342-16.253)
4. Schritt	
Abzug der Patienten in der ersten Therapielinie ^d	6.838 (Spanne: 5.393-8.111)

	Patienten in der Zielpopulation
5. Schritt	
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^e	5.922 (Spanne: 4.670-7.024)
<p>a: Spannweite nach Clopper-Pearson-Intervall (95 %-KI). b: untere Grenze: 4,4 %; Basispopulation (Mittelwert) 3,5 %; obere Grenze: 2,8 % (Hamburgisches Krebsregister 2015, Krebsregister Saarland 2015, Krebsregister Schleswig-Holstein 2015). c: untere Grenze: 15 %; Mittelwert: 11,5 %; obere Grenze: 8 % (IQWiG 2013). d: untere Grenze: 62,4 %; Basispopulation (IMS): 55,3 %; obere Grenze: 50,1 % (IMS Health 2015); Spannweite nach Clopper-Pearson-Intervall (95 %-KI). e: Anteil GKV-Versicherter: 86,6 %.</p> <p>Dargestellte Werte sind aufgerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KI: Konfidenzintervall; MM: Multiples Myelom; SMM: Smouldering multiples Myelom</p>	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Beträchtlich	5.922 (Spanne: 4.670-7.024)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz basieren auf einer Datenbankabfrage des RKI-Krebsregisters (Tabelle 3-6) (RKI 2013). Für das Jahr 2016 werden 6.745 inzidente Patienten (Spanne: 6.585 bis 6.908) sowie eine 5-Jahresprävalenz von 17.911 Patienten (Spanne: 17.650 bis 18.176) prognostiziert.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht maximal der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl an GKV-Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets. Die Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegt bei 5.922 Patienten (Spanne: 4.670 bis 7.024). Die tatsächlich zu erwartende Anzahl an Patienten ist deutlich geringer. Eine detaillierte Herleitung findet sich in Abschnitt 3.3.6.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason weist im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason einen beträchtlichen Zusatznutzen auf (siehe Modul 4A).

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.

Zur Beschreibung und Charakterisierung des multiplen Myeloms in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 wurde relevante Fachliteratur durch eine orientierende Recherche identifiziert.

Zur epidemiologischen Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.3 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurde das epidemiologische Krebsregister des RKI als verlässliche und von Experten anerkannte Quelle identifiziert. Aus diesem Register wurden bundesweit erhobene Daten zur Darstellung von Inzidenz, Prävalenz und der Prognose für die zu erwartende Änderung für die nächsten fünf Jahre herangezogen. Darüber hinaus wurden Daten der Krebsregister der Länder abgerufen, um die Aufteilung der registrierten multiplen Myelom-Krankheitsfälle in die verschiedenen Subkategorien des Diagnoseschlüssels ICD-10 C90.- zu ermitteln. Zur Berechnung der Zielpopulation wurde

außerdem eine Datenbankauswertung des Marktforschungsinstituts IMS Health herangezogen, um den Anteil der Patienten zu bestimmen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit smouldering multiple Myelom wurde das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid herangezogen. Der Anteil der GKV-Versicherten in Abschnitt 3.2.4 wurde mittels Daten des Bundesministerium für Gesundheit und des Mikrozensus ermittelt.

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. Acaster S., Gaugris S., et al. 2013. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer*, 21(2): 599-607.
2. Armoiry X., Fagnani F., et al. 2011. Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs: a multi-centre retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther*, 36(1): 19-26.
3. Attal M., Harousseau J.L., et al. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*, 335(2): 91-97.
4. Avet-Loiseau H., Leleu X., et al. 2010. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*, 28(30): 4630-4634.
5. Avet-Loiseau H., Durie B.G., et al. 2013. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*, 27(3): 711-717.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2015. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand der Information Juni 2015.
<http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>
7. Brioli A., Melchor L., et al. 2014. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 165(4): 441-454.
8. Bumeder I. & Oduncu F.S. 2012. Kapitel: Lebensqualität. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
9. Burnette B.L., Dispenzieri A., et al. 2013. Treatment trade-offs in myeloma: A survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies. *Cancer*, 119(24): 4308-4315.
10. Celgene. 2015. Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information März 2015.
11. Chanan-Khan A.A. & Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*, 28(15): 2612-2624.
12. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2014. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Zensusdaten veröffentlicht am 10.04.2014.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D6F1375065190A9ED8C7E1DE2F37547C.cae1
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. *Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung)*, Stand der Information September 2013.
14. Diebold J., Horny H.-P., et al. 2012. Kapitel: Formenkreis der Plasmazellneoplasien. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.

15. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2015. ICD-10-GM Version 2015. Kapitel II Neubildungen (C00-D48). <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-c81-c96.htm>
16. Dimopoulos M.A., Chen C., et al. 2009. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 23: 2147–2152.
17. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): 1467-1473.
18. Durie B.G. 2011. Concise Review of the Disease and Treatment Options. Multiple Myeloma. 2011/2012 Edition. International Myeloma Foundation. http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng_b1.pdf
19. Durie B.G., Moreau P., et al. 2012. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *J Clin Oncol*, 30 (suppl; abstr 8095).
20. European Medicines Agency (EMA). 2015. New treatment option for patients with rare blood cancer. Kyprolis recommended under accelerated assessment for patients with relapsed multiple myeloma. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/09/WC500194186.pdf
21. Facon T., Mary J., et al. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370(9594): 1209-1218.
22. Fukushima T., Nakamura T., et al. 2011. Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events. *Anticancer Res*, 31(6): 2297-2302.
23. Garderet L., Iacobelli S., et al. 2012. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 30(20): 2475-2482.
24. Gay F. & Palumbo A. 2010. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Med Oncol*, 27 Suppl 1: S43-52.
25. Gentile M., Recchia A.G., et al. 2012. Emerging biological insights and novel treatment strategies in multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs*, 17(3): 407-438.
26. Goldschmidt H., Raab M.S., et al. 2014. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Der Onkologe*, 20(3): 250-256.
27. Greipp P.R., San Miguel J., et al. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23(15): 3412-3420.
28. Hamburgisches Krebsregister. 2015. Datenbankabfrage. Stand der Information 08.2015. <http://www.krebsregister-hamburg.de/>
29. Hulin C., Facon T., et al. 2009. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*, 27(22): 3664-3670.

30. Hurtz H.-J., Knauf W., et al. 2014. Multiple myeloma and neurotoxicity: Patient-reported and physician-recorded findings from the German prospective TLN Registry and the LyTox project. Posterdiskussion: Multiples Myelom II. Poster P861, Conference: Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH (Hamburg, Germany). *Oncol Res Treat*.
31. IMS Health GmbH & Co. OHG (IMS Health). 2015. Disease Insights. Multiple Myeloma - Germany.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013. Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen: Pomalidomid – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 195. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-365/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen: Ibrutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 272. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-698/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Ibrutinib.pdf
34. Jakubowiak A. 2012a. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Semin Hema*, 49(3 Suppl 1).
35. Jakubowiak A. 2012b. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hema*, 49 (Suppl 1): S16-S32.
36. Janssen-Cilag. 2015. Fachinformation. VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information Januar 2015.
37. Jelinek T., Kryukov F., et al. 2015. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol*, 95(1): 16-26.
38. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*, 22: 417-426.
39. Kleber M., Ihorst G., et al. 2009. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *Eur J Haematol*, 83(6): 519-527.
40. Klein U., Jauch A., et al. 2011. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer*, 117(10): 2136-2144.
41. Knauf W.U., Otremba B., et al. 2009. Bortezomib in relapsed multiple myeloma - results of a non-interventional study by office-based haematologists. *Onkologie*, 32: 175-180.
42. Koleva D., Cortelazzo S., et al. 2011. Healthcare costs of multiple myeloma: an Italian study. *Eur J Cancer Care*, 20(3): 330-336.
43. Krebsregister Saarland. 2015. Datenbankabfrage. Stand der Information 08.2015. <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>
44. Krebsregister Schleswig-Holstein. 2015. Datenbankabfrage. Stand der Information 08.2015. <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/index.html>
45. Krejci M., Gregora E., et al. 2011. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Ann Hematol*, 90(12): 1441-1447.

46. Kumar S.K., Therneau T.M., et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 79(7): 867-874.
47. Kumar S.K., Rajkumar S.V., et al. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111(5): 2516-2520.
48. Kumar S.K., Lee J.H., et al. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26(1): 149-157.
49. Kyle R.A., Remstein E.D., et al. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356(25): 2582-2590.
50. Kyle R.A. & Rajkumar S.V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1): 3-9.
51. Kyle R.A., Durie B.G., et al. 2010. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 24(6): 1121-1127.
52. Lamerz R. 2012. Kapitel: Epidemiologie. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
53. Landgren O., Linet M.S., et al. 2006. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer*, 118(12): 3095-3098.
54. Landgren O., Kyle R.A., et al. 2009. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 113(22): 5412-5417.
55. Lokhorst H., Einsele H., et al. 2010. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 28(29): 4521-4530.
56. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2): 258-268.
57. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): 981-992.
58. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): 829-844.
59. Martin T.G., Panjabi S., et al. 2013. Association of treatment induced peripheral neuropathy (TIPN) with treatment patterns and outcomes in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Blood*, 122: 21.
60. Mateos M.V. 2010. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*, 36 Suppl 2: S24-32.
61. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2012. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*, 26(1): 73-85.
62. Molassiotis A., Wilson B., et al. 2011. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psycho-Oncology*, 20(1): 88-97.
63. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. 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. *Eur J Haematol*, 89(4): 311-319.

64. Moreau P., Pylypenko H., et al. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12(5): 431-440.
65. Moreau P., San Miguel J., et al. 2013. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6: vi133-137.
66. Munshi N., Anderson K., et al. 2011. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 117(18): 4696-4700.
67. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2016.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
68. Orłowski R.Z. 2013. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials. *Semin Oncol*, 40(5): 634-651.
69. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): 1-5.
70. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2006. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367(9513): 825-831.
71. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2008. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*, 112(8): 3107-3114.
72. Palumbo A., Sezer O., et al. 2009. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 23(10): 1716-1730.
73. Palumbo A. & Anderson K. 2011a. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11): 1046-1060.
74. Palumbo A., Mateos M.V., et al. 2011b. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood Rev*, 25(4): 181-191.
75. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014a. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371(10): 895-905.
76. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014b. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): 587-600.
77. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): 4691-4695.
78. Rajkumar S.V. 2013. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 88(3): 226-235.
79. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15: 538-548.
80. Reece D.E. 2011. Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011: 197-204.
81. Richardson P.G., Barlogie B., et al. 2003. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 348(26): 2609-2617.

82. Richardson P.G., Sonneveld P., et al. 2005. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352(24): 2487-2498.
83. Richardson P.G., Barlogie B., et al. 2006. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer*, 106(6): 1316-1319.
84. Richardson P.G., Sonneveld P., et al. 2007. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 110: 3557-3560.
85. Richardson P.G., Xie W., et al. 2009. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol*, 27(21): 3518-3525.
86. Richardson P.G., Siegel D.S., et al. 2014. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 123(12): 1826-1832.
87. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
88. Röllig C., Knop S., et al. 2015. Multiple myeloma. *Lancet*, 385(9983): 2197-2208.
89. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. 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. *Lancet Oncol*, 15(11): 1195-1206.
90. San Miguel J., Weisel K., et al. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(11): 1055-1066.
91. Siegel D.S., Martin T., et al. 2012. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 120(14): 2817-2825.
92. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2014. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 372(2): 142-152.
93. Teitelbaum A., Ba-Mancini A., et al. 2013. Health care costs and resource utilization, including patient burden, associated with novel-agent-based treatment versus other therapies for multiple myeloma: findings using real-world claims data. *Oncologist*, 18(1): 37-45.
94. Varettoni M., Corso A., et al. 2010. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*, 21(2): 325-330.
95. Vij R., Annemans L., et al. 2014. An ongoing multinational observational study in multiple myeloma (PREAMBLE): Initial assessment of treatment patterns in patients with >6 months' follow-up. Poster 1297. Conference: 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exhibition (San Francisco, USA).
96. Waage A., Gimsing P., et al. 2010. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 116(9): 1405-1412.
97. Wallin A. & Larsson S.C. 2011. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*, 47(11): 1606-1615.
98. Weber D.M., Chen C., et al. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 357(21): 2133-2142.

99. Weiss B.M., Abadie J., et al. 2009. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 113(22): 5418-5422.
100. Wijermans P., Schaafsma M., et al. 2010. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol*, 28(19): 3160-3166.
101. Yong K., Delforge M., et al. 2015. Multiple Myeloma Management: Outcomes in Real-World Practice. Session Multiple Myeloma - Clinical 3. P649. Conference: European Hematology Association (EHA) meeting 2015 (Vienna, Austria).
102. Zamagni E., Patriarca F., et al. 2011. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*, 118(23): 5989-5995.

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, so dass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-7 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen ^b pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carfilzomib ^c	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1. Behandlungsjahr		
		Zyklus 1-12: 20 mg/m ² i.v. an d 1,2 und 27 mg/m ² i.v. an d 8,9,15,16 des Zyklus 1 und d 1,2,8,9,15,16 der Zyklen 2-12 Zyklus 13: 27 mg/m ² i.v. an d 1,2,15,16	13 (76 d: je 6 d in Zyklus 1-12 und 4 d in Zyklus 13)	Zyklus 1-12: 6 Zyklus 13: 4
		2. Behandlungsjahr ^d		
		Zyklus 14-18/26: 27 mg/m ² i.v. an d 1,2,15,16	5-13 (52 d: je 4 d in Zyklus 14-18/26)	Zyklus 14-18/26: 4
Lenalidomid ^e		25 mg p.o. an d 1-21	13 (273 d: je 21 d in 13 Zyklen)	21
Dexamethason ^e		40 mg p.o oder i.v. an d 1,8,15,22	13 (52 d: je 4 d in 13 Zyklen)	4
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^f				
<p><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></p> <p>a: In Zyklen (Zykluslänge=28 d). b: Eine Behandlung entspricht einem Zyklus. c: Zu bewertendes Arzneimittel. d: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. e: Diese Angaben gelten pro Behandlungsjahr, unabhängig von erstem oder zweitem Behandlungsjahr. f: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; d: Tag; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-11 bezieht sich auf erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und für die gemäß der Zulassung Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason indiziert ist.

Carfilzomib wird zur Therapie des multiplen Myeloms in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in 28-tägigen Zyklen eingesetzt. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergibt sich eine jährliche Therapiedauer von 13,04 Zyklen, wobei die niedrige Nachkommastelle nachfolgend auf 13 Zyklen gerundet wird.

Carfilzomib

In 28-tägigen Zyklen wird Carfilzomib intravenös über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) angewendet, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhephase (Tag 17 bis 28). Die Behandlung mit Carfilzomib beginnt im ersten Zyklus mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 und wird an Tag 8, 9, 15 und 16 mit 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg) fortgeführt. In den darauffolgenden Zyklen 2 - 12 werden 27 mg/m² Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 angewendet. Ab dem 13. Behandlungszyklus entfallen die Behandlungen an Tag 8 und 9, sodass Carfilzomib in der Dosierung 27 mg/m² an Tag 1, 2, 15 und 16 angewendet wird (Amgen 2015). Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. Hieraus ergibt sich eine abweichende Anzahl Behandlungen im ersten und zweiten Behandlungsjahr, weshalb die Angaben für das erste und zweite Behandlungsjahr separat aufgeführt sind.

Lenalidomid

Lenalidomid wird täglich von Tag 1 - 21 des 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 25 mg oral angewendet (Amgen 2015).

Dexamethason

Dexamethason wird an Tag 1, 8, 15 und 22 des 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 40 mg intravenös oder oral angewendet (Amgen 2015).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^{a,b}	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carfilzomib ^c	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1. Behandlungsjahr	
		Zyklus 1-12: 20 mg/m ² i.v. an d 1,2 und 27 mg/m ² i.v. an d 8,9,15,16 des Zyklus 1 und d 1,2,8,9,15,16 der Zyklen 2-12	Zyklus 1-13: 76
		2. Behandlungsjahr ^d	
		Zyklus 14-18/26: 27 mg/m ² i.v. an d 1,2,15,16	Zyklus 14-18/26: 20-52
Lenalidomid ^e		25 mg p.o. an d 1-21	273
Dexamethason ^e		40 mg p.o. oder i.v. an d 1,8,15,22	52
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^f			
<p><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></p> <p>a: In Zyklen (Zykluslänge=28 d). b: Eine Behandlung entspricht einem Zyklus. c: Zu bewertendes Arzneimittel. d: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. e: Diese Angaben gelten pro Behandlungsjahr, unabhängig von erstem oder zweitem Behandlungsjahr. f: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p> <p>d: Tag; ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral.</p>			

Die Behandlungstage pro Jahr wurden durch Multiplikation der Behandlungstage je Zyklus mit der jährlichen Anzahl an Zyklen berechnet.

Carfilzomib

Carfilzomib wird in den Zyklen 1 - 12 an je sechs Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) und ab Zyklus 13 an je vier Tagen (Tag 1, 2, 15 und 16) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 76 Behandlungstagen. Im zweiten Behandlungsjahr ergeben sich, aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Arzt in Zyklus 18, fünf bis 13 weitere Zyklen mit insgesamt 20 bis 52 Behandlungstagen.

Lenalidomid

Die Therapie mit Lenalidomid findet an 21 Tagen je Zyklus statt, sodass Patienten jährlich an 273 Tagen mit Lenalidomid behandelt werden.

Dexamethason

Dexamethason wird je Behandlungsjahr an 52 Behandlungstagen (vier Tage je Zyklus) angewendet.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Carfilzomib ^a	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1. Behandlungsjahr		
		76	Zyklus 1: 20 mg/m ² i.v. an d 1,2 und 27 mg/m ² i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-12: 27 mg/m ² i.v. an d 1,2,8,9,15,16 Zyklus 13: 27 mg/m ² i.v. an d 1,2,15,16	Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.851,82 mg
		2. Behandlungsjahr ^b		
		20-52	Zyklus 14-18/26: 27 mg/m ² i.v. an d 1,2,15,16	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.020,60-2.653,56 mg
Lenalidomid ^c		273	25 mg p.o. an d 1-21	Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.825,00 mg
Dexamethason ^c		52	40 mg p.o. oder i.v. an d 1,8,15,22	Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.080,00 mg
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^d				
<p>a: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>b: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>c: Diese Angaben gelten pro Behandlungsjahr, unabhängig von erstem oder zweitem Behandlungsjahr.</p> <p>d: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p> <p>d: Tag; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Carfilzomib

Für Carfilzomib ist im Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index (amtliche deutsche Fassung) keine Defined Daily Dose (DDD) aufgeführt (WIdO 2014). Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) berechnet (WIdO 2014, Amgen 2015). Hierfür wurde gemäß des Vorgehens des G-BA für einen unisex-Standardpatienten mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg eine Körperoberfläche von 1,89 m² (DuBois-Formel) ermittelt (DESTATIS 2014a).

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Patienten mit multiplem Myelom aufgrund ihres Alters und ihres allgemeinen Gesundheitszustands eine geringere Körperoberfläche besitzen. Daten einer epidemiologischen Studie zur Auswertung der Krankenakten von Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom zeigen, dass die durchschnittliche Körperoberfläche bei 1,82 m² liegt (Raab et al. 2015). Detaillierte Daten des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes zeigen, dass in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland 46 % und in der Bevölkerung mit einem Alter ab 65 Jahren 52 % eine Körperoberfläche von weniger als 1,85 m² haben (DESTATIS 2015). Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei der nachfolgend berücksichtigten KOF von 1,89 m² des unisex-Standardpatienten um eine Überschätzung handelt.

1. Behandlungsjahr (365 Tage; Zyklus 1 - 13):

$$1,89 \text{ KOF} \times \left(\begin{array}{l} 1 \times (20 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ Behandlungstage} + 27 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) \\ + (11 \times 27 \text{ mg/m}^2 \times 6 \text{ Behandlungstage}) \\ + (1 \times 27 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) \end{array} \right) = 3.851,82 \text{ mg}$$

Im ersten Behandlungsjahr liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib bei 3.851,82 mg.

2. Behandlungsjahr (140/365 Tage; Zyklus 14 - 18/26):

$$1,89 \text{ KOF} \times (5 \times 27 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 1.020,60 \text{ mg}$$

bzw.

$$1,89 \text{ KOF} \times (13 \times 27 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 2.653,56 \text{ mg}$$

Dies ergibt im zweiten Behandlungsjahr, aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Zyklus 18, einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.020,60 bis 2.653,56 mg Carfilzomib.

Lenalidomid

Für Lenalidomid (ATC-Code L04AX04) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10,00 mg aufgeführt (WidO 2014). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die angegebene Durchschnittgröße nicht der Dosierung von Lenalidomid in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Kyprolis[®] berechnet (Amgen 2015):

$$25 \text{ mg} \times 13 \times 21 \text{ Behandlungstage} = 6.825,00 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Lenalidomid bei 6.825,00 mg.

Dexamethason

Für Dexamethason (ATC-Code H02AB02) als Kombinationspräparat ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index keine DDD definiert (WidO 2014). Daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Kyprolis[®] berechnet (Amgen 2015):

$$40 \text{ mg} \times 13 \times 4 \text{ Behandlungstage} = 2.080,00 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason bei 2.080,00 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Carfilzomib ^a (Kyprolis [®])	60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück)	PZN: 11182843	1.698,93	1.603,41
Lenalidomid (Revlimid [®])	25 mg Hartkapseln N1 (21 Stück)	PZN: 01875284	7.912,21	7.459,15
Dexamethason ^b	8 mg Tabletten N1 (20 Stück)	PZN: 7449944	32,96 ^c	29,45
	8 mg Tabletten N2 (50 Stück)	PZN: 1436490	66,78 ^c	60,60
	8 mg Tabletten N3 (100 Stück)	PZN: 1436509	123,07 ^c	112,43
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^d				
a: Zu bewertendes Arzneimittel. b: Es wurde ausschließlich die orale Darreichungsform berücksichtigt, welche die kostengünstigste Verordnungsform vom Dexamethason darstellt. c: Festbetrag. d: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenverkaufspreise (AVP) für Lenalidomid und Dexamethason wurden der Lauertaxe entnommen (Stand der Information 01.11.2015) (Lauer-Fischer GmbH 2015). Für Carfilzomib wurde der Apothekenabgabepreis berücksichtigt, der für den 15.12.2015 der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) für die Aufnahme in die Lauertaxe eingereicht wurde (IFA 2015). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gem. § 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt.

Carfilzomib

Carfilzomib (Kyprolis[®]) ist in Deutschland in der Wirkstärke 60 mg in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) erhältlich.

Der AVP für Kyprolis[®] 60 mg, 1 Durchstechflasche, beträgt 1.698,93 € (Tabelle 3-14). Der AVP wurde um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € reduziert. Zusätzlich wurde der Herstellerrabatt in Höhe von 93,75 € (7 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer) berücksichtigt. Für die gesetzliche Krankenkasse (GKV) ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte folgende Kosten:

Kyprolis[®] (60 mg, 1 Durchstechflasche): $1.698,93 \text{ €} - 93,75 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.603,41 \text{ €}$

Lenalidomid

Lenalidomid (Revlimid[®]) ist in sieben Wirkstärken (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg) jeweils in der Packungsgröße 21 Stück (N1) in Deutschland erhältlich. Da für das hier betrachtete Anwendungsgebiet ein Verbrauch von 25 mg pro Tag zu Grunde gelegt wird und die Packung Revlimid[®] 25 mg, 21 Hartkapseln die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ist, wurde diese im Folgenden betrachtet.

Der AVP für Revlimid[®] 25 mg, 21 Hartkapseln, beträgt 7.912,21 € (Tabelle 3-14). Der AVP wurde um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € reduziert. Zusätzlich wurde der in die Lauertaxe eingetragene Herstellerrabatt in Höhe von 451,29 € berücksichtigt. Für die GKV ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte folgende Kosten:

Revlimid[®] (25 mg, 21 Tabletten, N1): $7.912,21 \text{ €} - 451,29 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 7.459,15 \text{ €}$

Dexamethason

Dexamethason ist als orale und als intravenöse Anwendung in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen. Zur Bestimmung der Kosten wurde im Folgenden ausschließlich die kostengünstigste orale Darreichungsform berücksichtigt. Dexamethason ist in der Wirkstärke 8 mg in den Packungsgrößen 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Stück auf dem deutschen Markt erhältlich (Tabelle 3-14). Die Berechnung der Kosten für die GKV ist nachfolgend für die wirtschaftlichste Packungsgröße N3 angegeben.

Für Dexamethason sind Festbeträge gemäß § 35 SGB V festgelegt. Für die Packungsgröße Dexamethason 8 mg, 100 Tabletten gilt ein Festbetrag von 123,07 €, der um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € reduziert wurde. Zusätzlich wurde der Herstellerrabatt in Höhe von 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (88,66 €) berücksichtigt:

Dexamethason (8 mg, 100 Tabletten, N3): $88,66 \text{ €} \times 10 \% = 8,87 \text{ €}$

Für die GKV ergeben sich nach Abzug des Apothekenabschlags und des Herstellerrabatts folgende Kosten:

Dexamethason (8 mg, 100 Tabletten, N3): $123,07 \text{ €} - 8,87 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 112,43 \text{ €}$

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 3-15 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 3-15: 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
Carfilzomib ^a in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Gabe einer Infusion, Dauer ca. 10 min (EBM 02100)	1. Behandlungsjahr	
			5,85 (Zyklus 1-12: 6; Zyklus 13: 4)	76
			2. Behandlungsjahr ^b	
			4 (Zyklus 14-18/26: 4)	20-52
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^c				
<p>a: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>b: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>c: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; ca.: Circa; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; etc.: Et cetera; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; min: Minuten.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-15 angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistung orientieren sich an den Angaben der Fachinformation von Kyprolis[®] (Amgen 2015). Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nur diejenigen zu betrachten, die sich unmittelbar aus der Anwendung von Carfilzomib gemäß Fachinformation ergeben und über die üblichen Leistungen einer onkologischen Behandlung, beispielsweise regelhafte Laborleistungen, hinausgehen.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom ergeben sich folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die bei jeder Anwendung von Carfilzomib erforderlich sind:

- Gabe einer Infusion, Dauer ca. 10 min (EBM 02100)

Die Kosten zur Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung nach der Hilfstaxe liegen bei 81,00 € (GKV-Spitzenverband 2015). Dieser Betrag kann jedoch dynamisch verhandelt werden und es gibt dementsprechend eine Vielzahl an nicht-öffentlichen Verträgen, die individuelle Abrechnungsmodalitäten festlegen. Der Betrag von 81,00 € kann dadurch unterschritten werden und ist als Grundlage einer standardisierten Berechnung der Kosten im Rahmen der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Bei Patienten mit multiplem Myelom, die eine Transplantation erhalten haben, ist des Weiteren eine Betreuung nach Transplantation erforderlich (EBM 13501). Da dieser Patientenanteil sich jedoch nicht näher bestimmen lässt und diese Kosten auch nicht mit Carfilzomib in Verbindung stehen, werden diese nicht weiter berücksichtigt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind außerdem aufgrund der teratogenen Wirkung von Lenalidomid regelmäßige medizinisch überwachte Schwangerschaftsnachweise erforderlich (Celgene 2015). Aufgrund des hohen Alters der Patienten – das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 74 Jahren (RKI 2013) – wird diese GKV-Leistung für die dargestellte Zielpopulation als nicht relevant betrachtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Gabe einer Infusion, Dauer ca. 10 min (EBM 02100)	5,95 (57 EBM-Punkte)
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^a	
<p>a: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt. EBM-Punktwert: 10,4361 Cent (Jahr 2016). ca.: Circa; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; min: Minuten.</p>	

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

Die Berechnung der Kosten basieren auf der Online-Version des EBM-Katalogs. Die Bewertung der EBM-Punkte erfolgt mit einem Punktwert von 10,4361 Cent, der für das Jahr 2016 Anwendung findet (KBV 2015).

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-17: 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
Carfilzomib ^a in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Gabe einer Infusion, Dauer ca. 10 min (EBM 02100)	1. Behandlungsjahr	
			452,20	2.677.928,40 (2.111.774,00-3.176.252,80)
			2. Behandlungsjahr ^b	
			119,00-309,40	704.718,00-1.832.266,80 (555.730,00-2.173.225,60)
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich ^c				
<p>a: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>b: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>c: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; ca.: Circa; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; min: Minuten.</p>				

Die Jahrestherapiekosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient sowie für die gesamte Patientenpopulation sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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 3-18: 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
Carfilzomib ^b in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1. Behandlungsjahr	
		Carfilzomib^b: 121.859,16	Carfilzomib^b: 721.649.945,52 (569.082.277,20-855.938.739,84)
		Lenalidomid: 96.968,95	Lenalidomid: 574.250.121,90 (452.844.996,50-681.109.904,80)
		Dexamethason: 292,33	Dexamethason: 1.731.168,78 (1.365.173,63-2.053.314,68)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 452,20	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 2.677.928,40 (2.111.774,00-3.176.252,80)
		Summe: 219.572,64	Summe: 1.300.309.174,08 (1.025.404.228,80-1.542.278.223,36)

Kosten der Arzneimittel

Die Jahrestherapiekosten für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ergeben sich aus den jeweiligen Jahrestherapiekosten der einzeln aufgeführten Wirkstoffe (Tabelle 3-18).

Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Arzt. Aus diesem Grund sind nachfolgend die Jahrestherapiekosten für das erste und zweite Behandlungsjahr separat berechnet.

Für den unisex-Standardpatienten mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,89 m² werden 37,80 mg (20 mg/m²) bzw. 51,03 mg (27 mg/m²) Wirkstoff je Anwendung benötigt. Dieser Verbrauch stellt eine Überschätzung dar, da Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom in der aktuellen Versorgungsrealität eine niedrigere durchschnittliche Körperoberfläche aufweisen (DESTATIS 2014b, Raab et al. 2015). Da die Haltbarkeit der rekonstituierten Carfilzomib-Lösung maximal 24 Stunden bei 2 bis 8° C und maximal vier Stunden bei Raumtemperatur beträgt, sodass ein Teil der zubereiteten Injektionslösung nicht weiterverwendet werden kann, wird der Verwurf von Carfilzomib in der Kostenberechnung berücksichtigt.

Carfilzomib

1. Behandlungsjahr (365 Tage; Zyklus 1 - 13):

Im ersten Behandlungsjahr werden pro Patient 3.851,82 mg Carfilzomib angewendet (Tabelle 3-13). Unter Berücksichtigung des Verwurfs der Injektionslösung ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.560,00 mg:

$$1 \text{ Durchstechflasche à } 60 \text{ mg} \times 76 \text{ Behandlungen} = 4.560,00 \text{ mg.}$$

Bei einem Packungspreis (1 Durchstechflasche à 60 mg) von 1.603,41 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Tabelle 3-14) ergeben sich daher im ersten Behandlungsjahr für Carfilzomib (76 Durchstechflaschen) Kosten von 121.859,16 € pro Patient. Für die Zielpopulation von 5.922 Patienten (Spanne: 4.670 bis 7.024) (Abschnitt 3.2.4) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 721.649.945,52 € (569.082.277,20 bis 855.938.739,84).

2. Behandlungsjahr (140/365 Tage; Zyklus 14 - 18/26):

Im zweiten Behandlungsjahr werden aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Zyklus 18 pro Patient 1.020,60 bis 2.653,56 mg Carfilzomib angewendet (Tabelle 3-13). Unter Berücksichtigung des Verwurfs der Injektionslösung ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.200,00 bis 3.120,00 mg Carfilzomib:

$$1 \text{ Durchstechflasche à } 60 \text{ mg} \times 20 \text{ Behandlungen} = 1.200,00 \text{ mg}$$

$$1 \text{ Durchstechflasche à } 60 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungen} = 3.120,00 \text{ mg}$$

Dementsprechend liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient im zweiten Behandlungsjahr deutlich niedriger bei 32.068,20 bis 83.377,32 €. Für die Zielpopulation von 5.922 Patienten (Spanne: 4.670 bis 7.024) (Abschnitt 3.2.4) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 189.907.880,40 bis 493.760.489,04 € (149.758.494,00 bis 585.642.295,68) (Tabelle 3-18).

Lenalidomid

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 6.825,00 mg Lenalidomid (Tabelle 3-13):

$$13 \text{ Packungen} \times 21 \text{ Hartkapseln} \times 25 \text{ mg} = 6.825,00 \text{ mg}$$

Bei der Packungsgröße N1 (21 Hartkapseln à 25 mg) entsteht kein Verwurf, der in der Berechnung berücksichtigt werden muss. Bei einem Packungspreis von 7.459,15 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Tabelle 3-14) ergeben sich daher Kosten von 96.968,95 € pro Patient.

Die Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation von 5.922 Patienten (Spanne: 4.670 bis 7.024) (Abschnitt 3.2.4) liegen in Höhe von 574.250.121,90 € (452.844.996,50 bis 681.109.904,80) (Tabelle 3-18).

Dexamethason

Dexamethason ist in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße (N3, 100 Tabletten à 8 mg) herangezogen.

Je Behandlungsjahr werden pro Patient pro Patient 2.080,00 mg Dexamethason verbraucht (Tabelle 3-13):

$$2,6 \text{ Packungen} \times 100 \text{ Tabletten} \times 8 \text{ mg} = 2.080,00 \text{ mg}$$

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte liegt der Packungspreis bei 112,43 € (Tabelle 3-14), sodass je Behandlungsjahr Kosten von 292,33 € pro Patient entstehen. Die Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation von 5.922 Patienten (Spanne: 4.670 bis 7.024) (Abschnitt 3.2.4) liegen in Höhe von 1.731.168,78 € (1.365.173,63 bis 2.053.314,68) (Tabelle 3-18).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des ersten Behandlungsjahres fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 452,20 € je Patient an. Das ergibt Kosten von 2.677.928,40 € (2.111.774,00 bis 3.176.252,80) für die gesamte Patientenpopulation (Tabelle 3-17, Tabelle 3-18).

Für das zweite Behandlungsjahr werden Kosten in Höhe von 119,00 bis 309,40 € je Patient und 704.718,00 bis 1.832.266,80 € (555.730,00 bis 2.173.225,60) für die gesamte Patientenpopulation erwartet (Tabelle 3-17, Tabelle 3-18).

Jahrestherapiekosten

Es ergeben sich für die GKV innerhalb des ersten Behandlungsjahres Kosten für Carfilzomib von 121.859,15 € pro Patient. Im zweiten Behandlungsjahr liegen die Kosten aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Zyklus 18 bei 32.068,20 bis 83.377,32 € pro Patient. Die Gesamtkosten für KRd (einschließlich sonstiger GKV-Leistungen) liegen bei 219.572,64 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr und bei 129.448,48 bis 180.948,00 € pro Patient im zweiten Behandlungsjahr (Tabelle 3-18).

Diese Kosten stellen eine Überschätzung dar, da einerseits Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom in der aktuellen Versorgungsrealität eine geringere Körperoberfläche aufweisen, die sich reduzierend auf den Verbrauch von Carfilzomib auswirkt. Zudem erfolgt im zweiten Behandlungsjahr eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

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.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist zugelassen für erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. In Abschnitt 3.2.5 wurde die theoretische Anzahl der Patienten in der GKV mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf 5.922 Patienten (Spanne: 4.670 bis 7.024) geschätzt. Basierend auf dem zu erwartenden Anteil an der Zielpopulation von Carfilzomib für das Jahr 2016 und dem Anteil der Patienten, für die eine Behandlung mit Carfilzomib ausgeschlossen wird, werden nachfolgend die zu erwartenden Versorgungsanteile ermittelt.

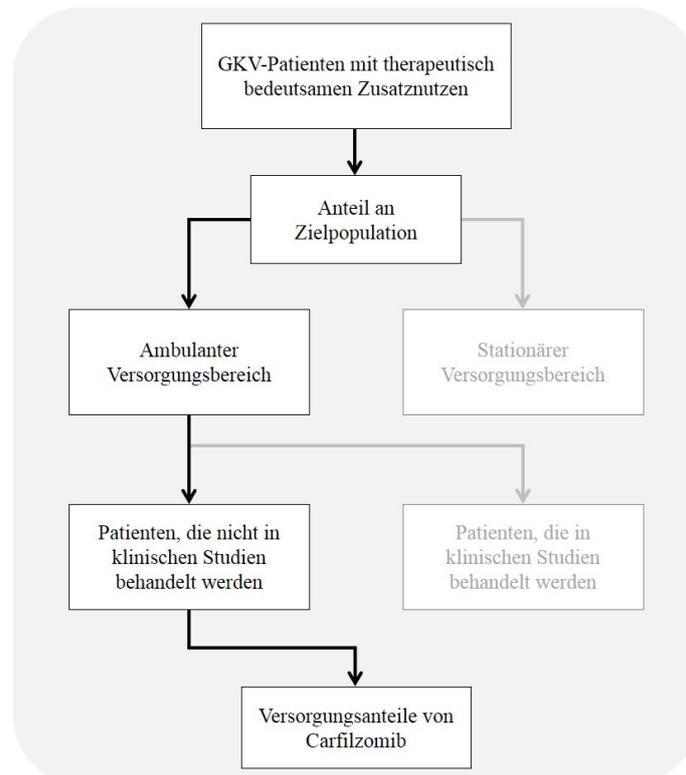


Abbildung 3-4: Schritte zur Berechnung der Versorgungsanteile

Anteil an Zielpopulation

In Abschnitt 3.3.5 wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten angenommen, dass die gesamte Zielpopulation mit Carfilzomib behandelt wird. Gemäß unternehmenseigener Schätzungen wird erwartet, dass bis zum Ende des Jahres 2016 etwa 464 Patienten (7,84 % der Zielpopulation) mit Carfilzomib behandelt werden.

Aufteilung nach ambulantem/stationärem Versorgungsbereich

Die Kombinationstherapie Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, wird jedoch verhältnismäßig gering sein. Eine durch Amgen beauftragte Analyse der aktuellen Versorgungsrealitäten ergab, dass die Behandlung des multiplen Myeloms bei einem Anteil von 4 % der Patienten stationär erfolgt, das entspricht in der Zielpopulation 19 Patienten (IMS Health 2015).

Kontraindikation

Lenalidomid – ein Bestandteil der Therapiekombination KRd – weist eine teratogene Wirkung auf. Eine Behandlung von gebärfähigen Frauen ist nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (ärztlich betreutes Schwangerschaftsverhütungsprogramm) möglich. Über den Anteil der gebärfähigen Frauen, für die eine Behandlung mit der Therapiekombination Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason aufgrund der teratogenen Wirkung von Lenalidomid kontraindiziert ist, stehen keine Daten zur Verfügung. Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren, die seit mindestens einem Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch sind, gelten als nicht gebärfähig (Celgene 2015). Gemäß dem Krebsregister des RKI liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen jedoch bei 74 Jahren (RKI 2013) und nur ein geringer Anteil der inzidenten Patientinnen mit multiplem Myelom ist jünger als 55 Jahre (Abbildung 3-2). Darüber hinaus liegen keine Daten vor, wie groß hiervon der Anteil an gebärfähigen Frauen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen, für die eine Behandlung mit KRd aufgrund der teratogenen Wirkung von Lenalidomid kontraindiziert ist, vernachlässigbar gering ist und somit keinen Einfluss auf die Versorgungsanteile hat.

Therapieabbrüche

Für Carfilzomib stehen aus dem Versorgungskontext noch keine Daten zur Verfügung, anhand derer der zu erwartende Anteil an Therapieabbrüchen abgeleitet werden kann. In ASPIRE wurden Patienten im KRd-Behandlungsarm (Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) mit einer medianen Dauer von 88 Wochen behandelt. Im Studienverlauf brach ein Anteil von 13,8 % der Patienten die Behandlung mit KRd aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Amgen 2014). Eine separate Schätzung des Einflusses der Therapieabbruchraten aus klinischen Studien auf die Versorgungsrealität wird hier nicht vorgenommen.

Patientenpräferenzen

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor. Aufgrund der verbesserten Lebensqualität unter KRd im Vergleich zu Rd ist von einer Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht auszugehen.

Anzahl der Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden

Es wird auf Grundlagen einer retrospektiven Analyse der Behandlungsunterlagen von Onkologen/Hämatologen, die Patienten mit multiplen Myelom behandeln, geschätzt, dass etwa 5 % der Patienten (24 Patienten in der Zielpopulation), die mit einer Zweitlinientherapie behandelt werden, an einer klinischen Studie teilnehmen (Raab et al. 2015).

Berechnung der Versorgungsanteile von Carfilzomib

Tabelle 3-19: Berechnung der Versorgungsanteile von Carfilzomib (Jahr 2016)

	Patienten in der Zielpopulation
Ausgangspopulation	
Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ^a	5.922 (Spanne: 4.670-7.024)
Versorgungsanteile	
Erwarteter Anteil an Zielpopulation (7,84 %)	464 (Spanne: 366-551)
Erwarteter stationärer Anteil (4 %)	19 (Spanne: 15-22)
Anzahl der Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden (5 %)	24 (Spanne: 19-28)
Zielpopulation	
Versorgungsanteile von Carfilzomib innerhalb der Zielpopulation	423 (Spanne: 333-501)
a: Berechnung siehe Abschnitt 3.2.5. Dargestellte Werte sind aufgerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.	

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Versorgungsanteile ergibt sich bis Ende des Jahres 2016 für Carfilzomib eine maximale Zielpopulation von 423 Patienten (Spanne: 333 bis 501) (Tabelle 3-19).

Für die in Tabelle 3-20 dargestellte Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV ist jedoch mit einer niedrigeren Patientenanzahl zu rechnen, da nicht jeder Patient KRd über zwölf Monate erhält. Laut unternehmensinternen Schätzungen beläuft sich die Zahl der Patienten, die durchschnittlich eine Therapie über zwölf Monate, erhalten auf 248 (Spanne: 196 bis 294) Patienten für das Jahr 2016.

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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile in Euro ^a
Carfilzomib ^b in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1. Behandlungsjahr	
		Carfilzomib^b:	Carfilzomib^b:
		121.859,16	30.221.071,68 (23.884.395,36-35.826.593,04)
		Lenalidomid:	Lenalidomid:
		96.968,95	24.048.299,60 (19.005.914,20-28.508.871,30)
		Dexamethason:	Dexamethason:
292,33	72.497,44 (57.296,37-85.944,55)		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	452,20	112.145,60 (88.631,20-132.946,80)
Summe:	Summe:	219.572,64	54.454.014,72 (44.792.818,56-64.554.356,16)

Unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile ergeben sich für die GKV innerhalb des ersten Behandlungsjahres Kosten für Carfilzomib von 121.859,16 € pro Patient und 30.221.071,68 € (23.884.395,36 bis 35.826.593,04) für die gesamte Patientenpopulation bei Berücksichtigung der Versorgungsanteile (Tabelle 3-20). Im zweiten Behandlungsjahr werden aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Zyklus 18 pro Patient insgesamt Carfilzomib-Kosten von 32.068,20 bis 83.377,32 € und für die gesamte Patientenpopulation Kosten in Höhe von 7.952.913,60 bis 20.677.575,36 € (6.285.367,20 bis 24.512.932,08) erwartet.

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 zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurden der Fachinformation entnommen (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.2). Der Apothekenabgabepreis von Carfilzomib entspricht dem Preis, der bei der IFA für die Aufnahme in die Lauertaxe zum 15.12.2015 eingereicht wurde (Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5). Preisinformationen für Lenalidomid und Dexamethason wurden der Lauertaxe entnommen (Stand der Information: 01.11.2015) (Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5). Zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation, der EBM-Punktwert der Kassenärztlichen Vereinigung (Jahr 2016) und die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ des GKV-Spitzenverbands herangezogen (Abschnitt 3.3.4).

Die Beschreibung der Versorgungsanteile (Abschnitt 3.3.6) basiert auf einer unternehmenseigenen Annahme zur Marktentwicklung von Carfilzomib. Informationen über Kontraindikationen und Therapieabbrüche stammen aus der Fachinformation von Kyprolis® beziehungsweise dem Studienbericht der pivotalen Studie ASPIRE. Die Bestimmung des stationären Versorgungsanteils basiert auf einer durch Amgen beauftragten Analyse der aktuellen Versorgungsrealitäten beim multiplen Myelom. Darüber hinaus wurde zur Berechnung der Versorgungsanteile eine unternehmenseigene retrospektive Analyse der Behandlungsunterlagen von Onkologen/Hämatologen herangezogen, um den Anteil der Patienten zu bestimmen, für die aufgrund der Teilnahme in einer klinischen Studie eine Behandlung mit KRd nicht in Frage kommt.

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. Amgen. 2014. Clinical Study Report (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
2. Amgen. 2015. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information November 2015.
3. Celgene. 2015. Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information März 2015.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2014a. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2013.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2014b. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Zensusdaten veröffentlicht am 10.04.2014.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D6F1375065190A9ED8C7E1DE2F37547C.cae1
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2015. Ergebnisse des Mikrozensus 2013.
7. GKV-Spitzenverband. 2015. Anlage 3 "Preisbildung für parenterale Lösungen". Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015.
8. Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA). 2015. Formular. Anlage B1 - Neuaufnahmen Arzneimittel. Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Antrag durch Amgen GmbH zum 15.12.2015.
9. IMS Health GmbH & Co. OHG (IMS Health). 2015. Marktanalyse (data on file).
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2015. Praxisnachrichten. Orientierungswert steigt um 1,6 Prozent - Honorarverhandlungen beendet. Stand der Information September 2015. http://www.kbv.de/html/1150_17376.php
11. Lauer-Fischer GmbH. 2015. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information 01.12.2015.
<http://www2.lauer-fischer.de/produkte/apotheken-edv/winapo-module/lauer-taxe/>
12. Raab M.S., Schoehl M., et al. 2015. Practice patterns of multiple myeloma management in Germany (Aktuelle Versorgungsrealität der Behandlung des Multiplen Myeloms in Deutschland). Posterdiskussion: Multiples Myelom I. Poster P777. Abstract 368. Conference: Jahrestagung der DGHO 2015 (Basel, Switzerland).
13. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010.
http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
14. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html

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 nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B des Produkttextes von Kyprolis® entnommen worden. Die Gebrauchsinformation enthält keine darüber hinausgehende Angaben (Amgen 2015a, Amgen 2015b).

Anforderung an die Diagnostik

Es sind keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden, Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom erforderlich.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals/ spezielle Notfallmaßnahmen

Die Behandlung mit Kyprolis® sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumortherapien erfahren ist. Die Anwendung erfolgt durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal. Die behandelnden Personen oder Einrichtungen benötigen keine für die Durchführung spezielle Notfallmaßnahmen.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Kyprolis® wird als 10-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über drei Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28) angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus. Carfilzomib wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren

Toxizitäten fortgeführt werden. Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (Amgen 2015a).

Die Dosis wird anhand der zu Therapiebeginn bestehenden KOF des Patienten berechnet. Patienten mit einer KOF größer als 2,2 m² sollten eine Dosis entsprechend einer KOF von 2,2 m² erhalten. Bei Gewichtsänderungen von bis zu 20 % sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Ab dem 13. Zyklus entfallen die Carfilzomib-Dosen an den Tagen 8 und 9.

In Kombination mit Carfilzomib werden Lenalidomid oral mit 25 mg an den Tagen 1 - 21 und Dexamethason oral oder intravenös mit 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der 28-tägigen Zyklen angewendet. Entsprechend der Empfehlungen in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid sollte eine geeignete Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid in Betracht gezogen werden, wie z. B. bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu Therapiebeginn. Dexamethason muss 30 Minuten bis 4 Stunden vor Carfilzomib angewendet werden.

Empfohlene Dosisanpassung

Die Dosierung sollte der Kyprolis[®]-Toxizität entsprechend angepasst werden. Empfohlene Maßnahmen und Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-21 dargestellt. Als Dosisreduktion um 1 Stufe wird eine Reduktion von 27 mg/m² auf 20 mg/m² oder von 20 mg/m² auf 15 mg/m² angesehen.

Tabelle 3-21: Dosisanpassungen während der Behandlung mit Carfilzomib

Hämatologische Toxizität	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Absolute Neutrophilenzahl <0,5 x 10⁹/l 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen <ul style="list-style-type: none"> Bei Erholung auf ≥0,5 x 10⁹/l mit derselben Dosis fortfahren. Bei nachfolgendem Abfall auf <0,5 x 10⁹/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis[®]-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.
<ul style="list-style-type: none"> Febrile Neutropenie Absolute Neutrophilenzahl <0,5 x 10⁹/l und eine oral gemessene Temperatur von >38,5° C oder zwei aufeinanderfolgende Messungen mit >38° C über 2 Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen Bei Erholung der absoluten Neutrophilenzahl auf den Wert zu Therapiebeginn und Rückgang des Fiebers, mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.
<ul style="list-style-type: none"> Thrombozytenzahl <10 x 10⁹/l oder Anzeichen für Blutungen bei Thrombozytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen <ul style="list-style-type: none"> Bei Erholung auf ≥10 x 10⁹/l und/oder bei Kontrolle der Blutung mit derselben Dosis fortfahren. Bei nachfolgendem Abfall auf <10 x 10⁹/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis[®]-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.

Nicht-hämatologische Toxizität (renal)	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Kreatinin gleich oder 2 × höher als zu Therapiebeginn; oder • Kreatinin-Clearance <15 ml/min (oder Kreatinin-Clearance sinkt auf ≤50 % gegenüber Therapiebeginn) oder Notwendigkeit einer Dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance). <ul style="list-style-type: none"> ○ Kyprolis® sollte wieder angewendet werden, sobald sich die Nierenfunktion in einem Bereich um 25 % gegenüber dem Ausgangswert erholt hat. Überprüfen, ob eine um 1 Stufe verringerte Dosis wieder angewendet werden soll. • Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis® erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.
Andere nicht-hämatologische Toxizität	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Alle anderen nicht-hämatologischen Grad 3- oder 4-Toxizitäten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis bis zur Erholung oder bis zum Rückgang auf den Wert zu Therapiebeginn stoppen. • Erwägen, die nächste geplante Behandlung mit einer um 1 Stufe reduzierten Dosis neu zu beginnen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden bei Kombinationsstudien mit Carfilzomib und Lenalidomid ausgeschlossen. Eine angemessene Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid sollte bei Patienten mit einer zu Therapiebeginn bestehenden Nierenfunktionsstörung entsprechend den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid erwogen werden.

Bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Carfilzomib notwendig. Da die Clearance der Carfilzomib-Konzentration durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialyse angewendet werden. In klinischen Studien der Phase 3 war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als die bei Patienten mit einer höheren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn.

Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht systematisch untersucht. Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib überwacht werden.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von bestimmten unerwünschten Ereignissen (einschließlich Herzinsuffizienz) bei Patienten in klinischen Studien war bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren insgesamt höher als bei Patienten im Alter von < 75 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carfilzomib bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Begleitmedikation

Antivirale Prophylaxe

Wird empfohlen, um das Risiko einer Herpes zoster-Reaktivierung zu senken.

Thromboseprophylaxe

Wird empfohlen.

Hydratation und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts

Eine ausreichende Hydratation ist vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer renalen Toxizität, notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtflüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (Amgen 2015a).

Die empfohlene Hydratation schließt sowohl orale Flüssigkeiten (30 ml/kg/Tag für 48 Stunden vor Tag 1 des Zyklus 1) als auch intravenöse Flüssigkeiten (250 ml bis 500 ml einer geeigneten intravenösen Flüssigkeit vor jeder Dosis in Zyklus 1) ein. Je nach Bedarf zusätzlich 250 ml bis 500 ml einer intravenösen Flüssigkeit nach der Anwendung von Carfilzomib in Zyklus 1 infundieren. In den nachfolgenden Zyklen sollte je nach Bedarf mit der oralen und/oder intravenösen Hydratation fortgefahren werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Es sollten Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS in Betracht gezogen werden.

Kontrazeption

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und/oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen während und für drei Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Überwachungsmaßnahmen**Überwachung des Flüssigkeitshaushalts**

Eine ausreichende Hydratation ist vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer renalen Toxizität, notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Überwachung des Elektrolythaushaltes

Die Serum-Kaliumspiegel sollten monatlich oder häufiger während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert werden, wie klinisch indiziert und abhängig von den vor Therapiebeginn gemessenen Kaliumwerten, der eingesetzten begleitenden Therapie (z. B. Arzneimittel, die dafür bekannt sind, das Risiko einer Hypokaliämie zu erhöhen) und damit zusammenhängenden Begleiterkrankungen.

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn überwacht werden.

Leberfunktion

Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib überwacht werden.

Herzerkrankungen

Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden.

Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Carfilzomib eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.

Hypertonie

Alle Patienten sollten routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Tumorlyse-Syndrom

Eine Überwachung auf Hinweise eines TLS während der Behandlung, einschließlich der regelmäßigen Bestimmung von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung, sollte erfolgen.

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenwerte sollten während der Behandlung mit Carfilzomib häufig überwacht werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mmol (7 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Wechselwirkungen

Carfilzomib wird primär über Peptidasen- und Epoxid-Hydrolase-Aktivitäten metabolisiert. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch die begleitende Anwendung von Cytochrom P450-Inhibitoren und -Induktoren beeinflusst wird.

Allerdings ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in therapeutischen Konzentrationen ein Induktor von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 ist. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, wie z. B. orale Kontrazeptiva. Carfilzomib inhibiert nicht in vitro CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und

2D6 und es wird deshalb nicht erwartet, dass als Resultat einer Inhibition die Exposition von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, beeinflusst wird.

Carfilzomib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) aber nicht des BCRP. Allerdings ist es aufgrund der Tatsache, dass Carfilzomib intravenös angewendet und stark metabolisiert wird, unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch P-gp/BCRP-Inhibitoren oder -Induktoren beeinflusst wird.

Carfilzomib inhibiert in vitro OATP1B1, wohingegen nicht bekannt ist, ob Carfilzomib andere Transporter wie OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 und BSEP bei systemischem Spiegel inhibiert oder nicht. Dennoch ist das Risiko an klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten dieser Transporter in Anbetracht der raschen Elimination von Carfilzomib, insbesondere der raschen Abnahme der systemischen Konzentration 5 Minuten nach Ende der Infusion, wahrscheinlich gering.

Die Hemmung von UDP-Glucuronosyltransferase-Enzymen (UGT) durch Carfilzomib ist nicht nachgewiesen.

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

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.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Kyprolis® entnommen worden:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Amgen 2015b).

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

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.

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

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

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, Myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt & Herzstillstand)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Hydratation, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes</i> Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 ist, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer renalen Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtlüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). <u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Das Gesamtlüssigkeitsvolumen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p>Bei kardialen Ereignissen der Grade 3 oder 4 ist Kyprolis® bis zur Erholung zu stoppen und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis® mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe wieder aufgenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p>Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist bei älteren Patienten (≥75 Jahre) erhöht. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III und IV, vor kurzem erlittenem Myokardinfarkt und medikamentös nicht kontrollierbaren Reizleitungsstörungen waren für eine Teilnahme an klinischen Studien nicht geeignet. Diese Patienten könnten einem höheren Risiko für kardiale Komplikationen ausgesetzt sein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis® eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen kardiale Toxizität [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis® traten kardiale Toxizitäten [...] typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis®-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i></p> <p>In klinischen Studien mit Kyprolis® traten typischerweise im frühen Verlauf (<5 Zyklen) der Kyprolis®-Therapie Herzinsuffizienz (bei ca. 7 % der Patienten berichtet), Myokardinfarkt (bei ca. 2 % der Patienten berichtet) und myokardiale Ischämie (bei ca. 1 % der Patienten berichtet) auf. Ungefähr 65 % der Ereignisse mit Herzinsuffizienz, 75 % der Ereignisse mit Myokardinfarkt und 83 % der Ereignisse mit myokardialer Ischämie waren Ereignisse vom Grad ≥3. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Lungentoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Es muss eine Bewertung erfolgen und die Anwendung von Kyprolis® ist bis zum Rückgang der Ereignisse zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis® wieder angewendet werden soll.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] Lungentoxizität [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Pulmonale Hypertonie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Eine angemessene Bewertung ist erforderlich. Kyprolis® ist bei pulmonaler Hypertonie bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis® wieder angewendet werden soll.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] pulmonale Hypertonie [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Dyspnoe	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Eine Dyspnoe ist zu untersuchen, um kardiopulmonale Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und pulmonale Syndrome, auszuschließen. Die Anwendung von Kyprolis® ist bei Dyspnoe mit Grad 3 und 4 bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis® wieder angewendet werden soll.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] Dyspnoe [...] ein.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei >20 % der Patienten) waren Anämie, Fatigue, Diarrhö, Thrombozytopenie, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe, Infektion der Atemwege, Husten und periphere Ödeme.</p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Dyspnoe wurde bei ungefähr 30 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis® berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen in Form von Dyspnoe war nicht schwerwiegend (>15 % der Ereignisse mit Dyspnoe waren Ereignisse vom Grad ≥ 3), klang ab, resultierte selten in einem Abbruch der Behandlung und begann im frühen Verlauf der Studie (<3 Zyklen). Für die klinische Versorgung der Dyspnoe während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Alle Patienten sollten routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden. Falls die Hypertonie nicht kontrollierbar ist, sollte die Carfilzomib-Dosis reduziert werden. Im Falle hypertensiver Krisen ist Carfilzomib bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis® wieder angewendet werden soll.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen [...] ein.</p> <p><i>Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen</i></p> <p>Hypertensive Krisen (hypertensive Dringlichkeit oder hypertensive Notfälle) traten nach der Anwendung von Kyprolis® auf. Einige dieser Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse in Form von Hypertonie bei ungefähr 20 % der Patienten auf, ungefähr 30 % dieser Ereignisse waren Grad ≥ 3, während hypertensive Krisen bei <0,5 % der Patienten auftraten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in Form von Hypertonie war bei jenen mit oder ohne Vorgeschichte einer Hypertonie ähnlich.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Für die klinische Versorgung einer Hypertonie während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Akutes Nierenversagen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden bei Kombinationsstudien mit Kyprolis® und Lenalidomid ausgeschlossen. Eine angemessene Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid sollte bei Patienten mit einer zu Therapiebeginn bestehenden Nierenfunktionsstörung entsprechend den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid erwogen werden.</p> <p>Bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Kyprolis® notwendig. Da die Clearance der Kyprolis®-Konzentration durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialyse angewendet werden. In klinischen Studien der Phase 3 war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als die bei Patienten mit einer höheren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn.</p> <p>Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn überwacht werden.</p> <p><u><i>Tabelle 2, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis® (Nicht-hämatologische Toxizität (renal))</i></u></p> <p>Serum-Kreatinin gleich oder 2 × höher als zu Therapiebeginn; oder Kreatinin-Clearance <15 ml/min (oder Kreatinin-Clearance sinkt auf ≤50 % gegenüber Therapiebeginn) oder Notwendigkeit einer Dialyse (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance). <ul style="list-style-type: none"> ○ Kyprolis® sollte wieder angewendet werden, sobald sich die Nierenfunktion in einem Bereich um 25 % gegenüber dem Ausgangswert erholt hat. Überprüfen, ob eine um 1 Stufe verringerte Dosis wieder angewendet werden soll. <p>Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis® erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn, überwacht werden. Die Dosis ist entsprechend zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen:</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] akutes Nierenversagen [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Tumorlyse-Syndrom	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast sollte ein höheres Risiko für TLS berücksichtigt werden. Es ist sicherzustellen, dass Patienten vor der Anwendung von Kyprolis® in Zyklus 1 und, soweit erforderlich, in nachfolgenden Zyklen gut hydratisiert sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Es sollten Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS in Betracht gezogen werden. Eine Überwachung auf Hinweise eines TLS während der Behandlung, einschließlich der regelmäßigen Bestimmung von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung, sollte erfolgen. Die Anwendung von Kyprolis® unterbrechen, bis das TLS abgeklungen ist.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen schließen [...] Tumorlyse-Syndrom [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Infusionsreaktionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Keine näheren Informationen</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Symptome können Fieber, Schüttelfrost, Arthralgie, Myalgie, Gesichtsrötung, Gesichtsoedem, Erbrechen, Schwäche, Kurzatmigkeit, Hypotonie, Ohnmacht, Engegefühl im Brustkorb oder Angina einschließen. Diese Reaktionen können unmittelbar oder bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Kyprolis® auftreten. Dexamethason sollte vor Kyprolis® angewendet werden, um die Inzidenz und den Schweregrad der Reaktionen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können schließen [...] Infusionsreaktionen [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Thrombozytopenie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p><i>Tabelle 2, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis® (Hämatologische Toxizität)</i></p> <p>Thrombozytenzahl $<10 \times 10^9/l$ oder Anzeichen für Blutungen bei Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis stoppen <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Erholung auf $\geq 10 \times 10^9/l$ und/oder bei Kontrolle der Blutung mit derselben Dosis fortfahren. • Bei nachfolgendem Abfall auf $<10 \times 10^9/l$ derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis®-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen. <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Thrombozytopenie</i></p> <p>Die Thrombozytenwerte sollten während der Behandlung mit Kyprolis® häufig überwacht werden. Je nach Erfordernis sollte die Dosis reduziert oder gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i> Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] Thrombozytopenie ein. Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei >20 % der Patienten) waren Anämie, Fatigue, Diarrhö, Thrombozytopenie, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe, Infektion der Atemwege, Husten und periphere Ödeme.</p> <p><i>Thrombozytopenie</i> Thrombozytopenie wurde bei etwa 40 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis® berichtet. Ungefähr 60 % dieser Ereignisse waren vom Grad ≥ 3. Kyprolis® verursacht Thrombozytopenie durch Inhibition der Knospung der Thrombozyten aus Megakaryozyten. Dies resultiert in einer klassischen zyklischen Thrombozytopenie mit einem Thrombozytennadir um den Tag 8 oder Tag 15 in jedem 28-Tage-Zyklus und ist üblicherweise mit einer Erholung auf den Ausgangswert bis zum Beginn des nächsten Zyklus assoziiert. Für die klinische Versorgung der Thrombozytopenie während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Lebertoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Leberfunktionsstörung</i> Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht systematisch untersucht. Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib überwacht werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> <i>Lebertoxizität</i> Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i> Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] Lebertoxizität [...] ein.</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko- minimierung
	<p><i>Leberversagen</i></p> <p>[...] Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Thrombotische Mikroangiopathie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Thrombotische Mikroangiopathie</i></p> <p>Anzeichen und Symptome von TTP/HUS sollten überwacht werden. Bei Verdacht auf diese Diagnose ist Kyprolis® zu stoppen und die Patienten auf mögliche TTP/HUS zu untersuchen. Wenn die Diagnose von TTP/HUS ausgeschlossen ist, kann wieder mit der Anwendung von Kyprolis® begonnen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis®-Therapie bei Patienten, die zuvor an TTP/HUS erkrankt waren, ist nicht bekannt.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] TTP/HUS ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Posteriore reversibles Enzephalopathie- Syndrom (PRES)	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>PRES, früher als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bezeichnet, ist eine seltene, neurologische Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit, Bewusstseinsstörung und anderen visuellen und neurologischen Beeinträchtigungen zusammen mit Hypertonie einhergehen kann und dessen Diagnose durch neuro-radiologische Bildgebung bestätigt wird. Wenn Verdacht auf PRES besteht, ist die Behandlung mit Kyprolis® abzubrechen. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis®-Therapie bei Patienten, die früher PRES hatten, ist nicht bekannt.</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko- minimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können schließen [...] PRES [...] ein. <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Febrile Neutropenie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Tabelle 2, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis® (Hämatologische Toxizität)</i></p> <p>Febrile Neutropenie, absolute Neutrophilenzahl ($<0,5 \times 10^9/l$) und eine oral gemessene Temperatur von $>38,5$ C oder zwei aufeinanderfolgende Messungen mit $>38,0$ C über 2 Stunden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen Bei Erholung der absoluten Neutrophilenzahl auf den Wert zu Therapiebeginn und Rückgang des Fiebers, mit der gleichen Dosisstufe fortfahren. <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> Keine näheren Angaben.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Bedeutende potenzielle Risiken		
Herpes zoster- Infektionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Begleitende Arzneimittel</i></p> <p>Eine antivirale Prophylaxe sollte bei Patienten, die mit Kyprolis® behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpes zoster-Reaktivierung zu senken. Die Mehrheit der Patienten, die in Studien mit Kyprolis® eingeschlossen waren, erhielt eine antivirale Prophylaxe. Aus diesem Grund ist eine Berechnung der tatsächlichen Inzidenz einer Herpes zoster-Infektion bei Patienten, die mit Kyprolis® behandelt werden, nicht möglich.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen</i></p> <p>Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und/oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva während der Carfilzomib-Behandlung vermindert ist. Darüber hinaus sollten Frauen aufgrund eines mit Carfilzomib in Zusammenhang stehenden erhöhten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse während der Behandlung mit Carfilzomib auf die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen. Wenn eine Patientin aktuell orale Kontrazeptiva oder eine hormonelle Verhütungsmethode anwendet, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, sollte die Patientin auf eine alternative zuverlässige Verhütungsmethode wechseln.</p> <p>Männliche Patienten müssen während und für 3 Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>Studien mit Carfilzomib zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurde während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder den 6 bzw. 9 Monate dauernden chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten bzw. bei Affen keine Wirkungen auf die reproduzierenden Gewebe beobachtet. Carfilzomib verursachte embryo-fötale Toxizität bei trächtigen Kaninchen bei Dosierungen, die niedriger waren als bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten haben. Die Anwendung von Carfilzomib war bei trächtigen Ratten während der Zeit der Organogenese bei Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Tag nicht teratogen, was ca. der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² entspricht.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib überwacht werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Leberversagen</i></p> <p>Fälle von Leberversagen einschließlich Fälle mit Todesfolge wurden bei <1 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis® berichtet. Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p><u>Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</u> <i>Besondere Patientengruppen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. 	Keine
Anwendung bei Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate), Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, unkontrollierter Angina und unkontrollierten Arrhythmien	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Das Gesamtlüssigkeitsvolumen kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden.</p> <p>Bei kardialen Ereignissen der Grade 3 oder 4 ist Kyprolis® bis zur Erholung zu stoppen und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis® mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe wieder aufgenommen werden soll.</p> <p>Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist bei älteren Patienten (≥75 Jahre) erhöht. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III und IV, vor kurzem erlittenem Myokardinfarkt und medikamentös nicht kontrollierbaren Reizleitungsstörungen waren für eine Teilnahme an klinischen Studien nicht geeignet. Diese Patienten könnten einem höheren Risiko für kardiale Komplikationen ausgesetzt sein.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis® eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i></p> <p>In klinischen Studien mit Kyprolis® traten typischerweise im frühen Verlauf (<5 Zyklen) der Kyprolis®-Therapie Herzinsuffizienz (bei ca. 7 % der Patienten berichtet), Myokardinfarkt (bei ca. 2 % der Patienten berichtet) und myokardiale Ischämie (bei ca. 1 % der Patienten berichtet) auf. Ungefähr 65 % der Ereignisse mit Herzinsuffizienz, 75 % der Ereignisse mit Myokardinfarkt und 83 % der Ereignisse mit myokardialer Ischämie waren Ereignisse vom Grad ≥ 3. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p>	
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Carfilzomib bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p> <p>Aufgrund des Wirkmechanismus und den Befunden bei Tieren ist davon auszugehen, dass Kyprolis® dem Fötus Schaden zufügt, wenn es bei einer Schwangeren angewendet wird. Kyprolis® sollte nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn Kyprolis® während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus unterrichtet werden.</p> <p>Lenalidomid ist strukturell verwandt mit Thalidomid. Thalidomid ist ein bekannter humaneratogener Wirkstoff, der schwere lebensbedrohende Geburtsfehler verursacht. Wenn Lenalidomid während einer Schwangerschaft eingenommen wird, ist eine teratogene Wirkung von Lenalidomid beim Menschen zu erwarten. Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Lenalidomid müssen für alle Patienten erfüllt sein, es sei denn, es gibt</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>zuverlässige Hinweise dafür, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid ist zu beachten.</p> <p><i>Stillzeit</i></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Basierend auf seinen pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Somit ist das Stillen während und für mindestens zwei Tage nach der Behandlung mit Kyprolis® als Vorsichtsmaßnahme kontraindiziert.</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>Studien mit Carfilzomib zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurde während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder den 6 bzw. 9 Monate dauernden chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten bzw. bei Affen keine Wirkungen auf die reproduzierenden Gewebe beobachtet. Carfilzomib verursachte embryo-fötale Toxizität bei trächtigen Kaninchen bei Dosierungen, die niedriger waren als bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten haben. Die Anwendung von Carfilzomib war bei trächtigen Ratten während der Zeit der Organogenese bei Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Tag nicht teratogen, was ca. der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² entspricht.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit 	
	<p>Informationen über Maßnahmen zur Risikominimierung wurden anhand der Fachinformation zu Kyprolis® dargestellt. Die genannten Abschnitte beziehen sich auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 3.4.1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; ca.: Circa; HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m²: Quadratmeter; min: Minuten; ml: Millimeter; mg: Milligramm; NYHA: New York Heart Association; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom; TLS: Tumorlyse-Syndrom; TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.</p> <p>Quelle: EPAR (CHMP 2015), Fachinformation Kyprolis® (Amgen 2015a), Anhang III der Produktinformation (Amgen 2015b)</p>	

Tabelle 3-23: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, um spezifische Sicherheitsbedenken zu adressieren oder die Effektivität der Maßnahmen zur Risikominimierung zu messen.

Beschreibung der Aktivität (oder Titel der Studie, falls bekannt)	Meilenstein(e)	Fälligkeit
CFZ001 Offene einarmige Phase I-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom und terminaler Niereninsuffizienz	Abschlussbericht	Q2/2016
CFZ002 Offene einarmige Phase I-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Carfilzomib bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen und Leberfunktionsstörungen von unterschiedlichem Schweregrad	Abschlussbericht	Q2/2016
Quelle: EPAR (CHMP 2015).		

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

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 in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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.

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fachinformation zu Kyprolis[®], des RMP sowie des EPAR dargestellt.

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. Amgen. 2015a. Fachinformation. Kyprolis[®] Durchstechflasche. Stand der Information November 2015.
2. Amgen. 2015b. Produktinformation. Anhang I bis III.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2015. European Public Assessment Report (EPAR), Kyprolis - Carfilzomib. Procedure No. EMEA/H/C/003790/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf