

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Carfilzomib (Kyprolis®)*

Amgen GmbH

### **Modul 3 A**

*Kyprolis® ist in Kombination mit [...] Dexamethason allein 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: 29.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
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.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach dem International Staging System .....	17
Tabelle 3-2: Definition eines behandlungsbedürftigen Rezidivs bzw. einer Krankheitsprogression und einer rezidivierten und refraktären Erkrankung .....	19
Tabelle 3-3: Verteilung der Subkategorien des Diagnoseschlüssels ICD-10 C90.- .....	28
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Jahr 2012) .....	29
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2012) .....	30
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre .....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten nach Therapielinien in Deutschland .....	35
Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation mit Spannweite .....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
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: Dosisanpassungen während der Behandlung mit Carfilzomib .....	68
Tabelle 3-20: Dosisreduktionen für Kyprolis® .....	69
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	75
Tabelle 3-22: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, um spezifische Sicherheitsbedenken zu adressieren oder die Effektivität der Maßnahmen zur Risikominimierung zu messen. ....	89

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des multiplen Myeloms.....	15
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2011 bis 2012) .....	29
Abbildung 3-3: Schritte zur Berechnung der Zielpopulation.....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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	chromosomale Abnormalitäten
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CR	komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia, Bone Disorder)
CT	Computertomographie
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
EG	Europäische Gemeinschaft
EloRd	Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason
EMA	European Medicines Agency
EMD	Extramedullary Disease
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FLC	freie Leichtketten (Free Light-Chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde (hora)
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosismotherapie
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IC50	Inhibitory Constant
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
iFISH	Interphasen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
IMiD	immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
IU	International Unit
i.v.	intravenös
Kd	Carfilzomib und Dexamethason
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
min	Minuten
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom
mmol	Millimol
MR	minimale Remission (Minimal Response)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Normgröße
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	oral (per os)
PET-CT	Positronenemissionstomographie-CT
P-gp	P-Glykoprotein
PN	periphere Neuropathie
PR	partielle Remission (Partial Response)
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
R-ISS	überarbeitetes („revised“) International Staging System
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
sog.	sogenannt
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
u. a.	unter anderem
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase-Enzyme
USA	United States of America
u. U.	unter Umständen
Vd	Bortezomib und Dexamethason
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 Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Amgen 2016).

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 Dexamethason (kurz Kd) festgelegt.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber einer Therapie aus Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (kurz Vd) auf Grundlage der relevanten Zulassungsstudie (ENDEAVOR) 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. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) 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 ENDEAVOR 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. 2016. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information Juni 2016.
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 2015). 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 2015). 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).

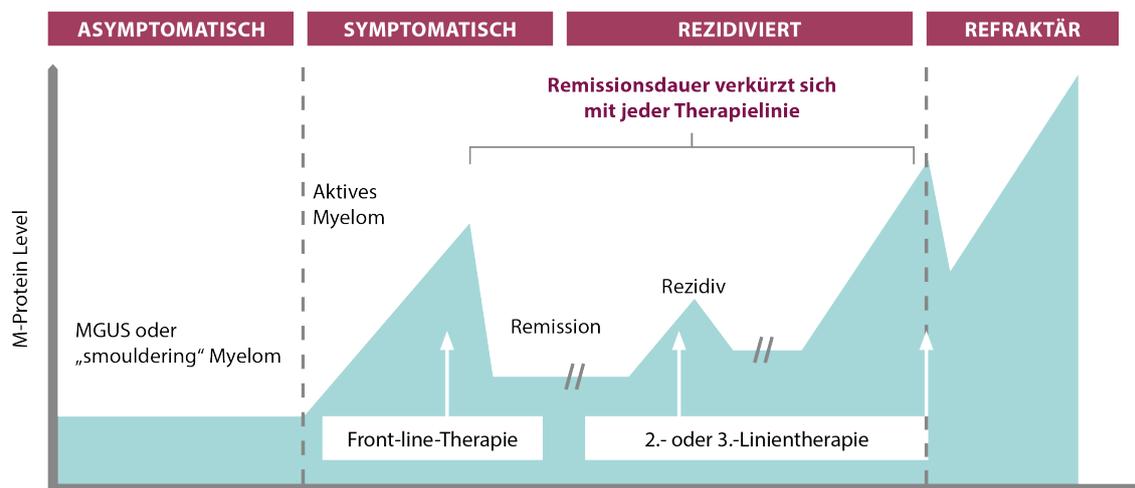
### **Krankheitsverlauf und Diagnosekriterien**

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 meist 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 außerhalb von klinischen Studien 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 (Kyle et al. 2009, Durie 2011, Gentile et al. 2012).

Ein Charakteristikum einer fortschreitenden Myelomerkkrankung kann zudem das Auftreten von Weichteilplasmocytomen (auch Extramedullary Disease, EMD) sein. Weichteilplasmocytome 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 2012b, 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 und 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 therapierefraktär.

## **Therapieindikation**

Das therapiebedürftige multiple Myelom ist gemäß aktueller Leitlinien (DGHO 2013, Moreau et al. 2013, Ludwig et al. 2014a, Rajkumar et al. 2014, NCCN 2015) 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  $\geq 100$  und betroffene Leichtketten  $\geq 100$  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  $> 177$   $\mu$ mol/l ( $> 2$  mg/dl)
  - (A) Anämie: Hämoglobin  $< 10$  g/dl oder mindestens 2 g/dl unter der unteren Grenze des Normwertes
  - (B) Knochenläsionen:  $\geq 1$  osteolytische Läsion mittels Röntgenaufnahmen, Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie-CT (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**

Die Prognose des multiplen Myeloms hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Alter des Patienten, seines Allgemeinzustandes, den Komorbiditäten, dem Stadium bzw. der Aggressivität der Erkrankung sowie zytogenetischen Faktoren oder dem Ansprechen auf die Therapie (Rajkumar 2013). Aktuell werden Patienten mit einem multiplen Myelom mit Hilfe des International Staging Systems (ISS) in drei prognostische Subgruppen eingeteilt. Hierbei werden die  $\beta_2$ -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).

Darüber hinaus spielen zunehmend genetische Veränderungen in der Klassifizierung der Erkrankung eine Rolle, die mit adäquaten Techniken wie der Interphasen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (iFISH) und weiteren Techniken zur Bestimmung genetischer Muster identifiziert werden können (Kumar et al. 2009, Durie 2011, Kapoor et al. 2011, Munshi et al. 2011, Palumbo et al. 2015a, Sonneveld et al. 2016), aber noch nicht flächendeckend den Eingang in die Routinediagnostik gefunden haben. Die International Myeloma Working Group (IMWG) empfiehlt seit 2015 die Verwendung eines überarbeiteten ISS (R-ISS) in klinischen Studien, das bestimmte chromosomale Abnormalitäten (CA) sowie den Biomarker Laktatdehydrogenase (LDH) als weitere Risikofaktoren berücksichtigt (Tabelle 3-1). Hiermit können die Patientensubgruppen besser definiert und die Prognose des einzelnen Patienten akkurater bestimmt werden (Palumbo et al. 2015a). Hochrisiko-Patienten im Stadium III (ISS und R-ISS) haben eine kürzere Lebenserwartung als Patienten im Stadium I oder II (ISS oder R-ISS) (Terpos et al. 2010, Palumbo et al. 2015a). Ist mindestens eine der genetischen Mutationen t(4;14), t(14;16), t(14;20), eine Deletion des Chromosoms 13, Hypodiploidie oder einer Deletion 17p nachweisbar, ist dies als Hochrisiko-Gruppe definiert. Die mediane Lebenserwartung liegt in dieser Hochrisiko-Gruppe bei weniger als drei Jahren. Liegt eine Deletion 17p vor, gilt dies als Ultrahochrisiko-Erkrankung. Patienten ohne derartige Charakteristika (ca. 75 % der Myelompatienten) werden weiterhin der Standardrisiko-Gruppe zugeordnet. Sie haben eine mediane Lebenserwartung von sechs bis sieben Jahren (Kapoor et al. 2011, Rajkumar 2013).

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

Stadium	ISS-Kriterien	R-ISS-Kriterien
<b>I</b>	Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	ISS-Stadium I und Standardrisiko CA basierend auf iFISH und normales LDH
<b>II</b>	Weder Stadium I noch III	Weder R-ISS-Stadium I noch III
<b>III</b>	Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l	ISS-Stadium III und entweder Hochrisiko CA basierend auf iFISH oder hohes LDH

dl: Deziliter; g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm, CA: chromosomale Abnormalitäten, iFISH: Interphasen Fluoreszenz in situ Hybridisierung, ISS: International Staging System, R-ISS: überarbeitetes („revised“) International Staging System; LDH: Laktatdehydrogenase.

### Therapieziele

Das multiple Myelom führt unbehandelt bei ca. 50 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tod und selbst nach optimaler Therapie ist derzeit 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 weitestmöglichen Erhaltung bzw. 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 und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbiditäten (Palumbo et al. 2009, DGHO 2013). Für diejenigen Patienten, die initial nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, stehen Kombinationen mit Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid 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 2012a). 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 2012b, 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

	<b>Definition</b>
<b>Signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik</b>	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdopplung der M-Proteinkonzentration in zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 2 Monaten</li> <li>• Eines der folgenden Ereignisse in zwei aufeinanderfolgenden Messungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anstieg der absoluten M-Proteinkonzentration im Serum von <math>\geq 1</math> g/dl</li> <li>○ Anstieg der absoluten M-Proteinkonzentration im Urin <math>\geq 500</math> mg/24 h</li> <li>○ Anstieg der beteiligten freien Leichtketten (FLC)-Werte von <math>\geq 20</math> mg/dl (plus einer abnormalen FLC-Ratio) oder ein Anstieg um <math>\geq 25</math> %</li> </ul> </li> </ul>
<b>Klinisches Rezidiv</b>	<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"> <li>• Entwicklung neuer Weichteilplasmozytome oder Knochenläsionen</li> <li>• 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 Produkte der Durchmesser der messbaren Läsion</li> <li>• Hyperkalzämie (<math>&gt;11,5</math> mg/dl) [<math>2,65</math> mmol/l bzw. <math>2,875</math> mmol/l]</li> <li>• Myelombedingte Abnahme des Hämoglobins (Hb) von <math>\geq 2</math> g/dl [<math>1,25</math> mmol/l]</li> <li>• Myelombedingte Zunahme des Serum-Kreatinins um <math>\geq 2</math> mg/dl [<math>\geq 177</math> <math>\mu</math>mol/l]</li> <li>• Hyperviskosität, die eine Therapie bedingt</li> </ul>
<b>Krankheitsprogress</b>	<p>Ein Krankheitsprogress für Patienten, die nicht in kompletter Remission sind, erfordert mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg um <math>\geq 25</math> % gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl) und/oder</li> <li>○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h) und/oder</li> <li>○ der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg <math>\geq 10</math> %)</li> </ul> </li> <li>• Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome</li> <li>• Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum <math>&gt;11,5</math> mg/dl oder <math>2,65</math> mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann</li> <li>• Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein: Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absolute Steigerung <math>&gt;10</math> mg/dl)</li> </ul>
<b>Rezidiert und refraktär</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Ansprechen auf Salvage-Therapie oder</li> <li>• Krankheitsprogress innerhalb von 60 Tagen nach letzter Therapie, wenn unter irgendeiner vorangegangenen Therapie mindestens eine minimale Remission (MR) erreicht wurde</li> </ul>
<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; <math>\mu</math>mol: 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. Der Eintritt eines Progresses kann zwischen wenigen Monaten und einigen Jahren nach Beendigung der Erstlinientherapie variieren. Ebenso sind die genauen Ursachen für die Heterogenität der 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 indiziert 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 stehen für progrediente Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben folgende zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib als Monotherapie sowie Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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 therapierelevanten 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 (Wirkmechanismus) 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 und möglichst nebenwirkungsarme Behandlung eines der wichtigsten Therapieziele. Sofern eine sehr gute partielle (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, wie z. B. periphere Neuropathien. Kurz- und langfristig belastende **Nebenwirkungen** der Therapie sollten daher so weit wie möglich reduziert werden (Gay et al. 2010, Jakubowiak 2012b).

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 und gut verträglichen 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. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung, sowie der individuellen Therapieziele und Behandlungsstrategien, besteht ein akuter Bedarf an weiteren, sehr effektiven und gut verträglichen Therapieregimen. Nur eine breite Auswahl an Therapieoptionen erlaubt eine flexible und an die persönlichen Bedürfnisse des Patienten sowie die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste 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.*

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

Die Kombinationen Lenalidomid und Dexamethason sowie Bortezomib und Dexamethason stellen aktuell die einzigen verfügbaren Zweifachkombinationen dar. Diese beiden Regime zeigen aber auch deutliche Limitationen in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Darüber hinaus stehen Patienten seit Kurzem auch Dreifachkombinationen (KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; EloRd: Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason) als effektive Therapieoptionen in der Rezidivbehandlung zur Verfügung. Diese können jedoch insbesondere bei Patienten, für die eine Lenalidomid-haltige Behandlung nicht in Frage kommt, nicht eingesetzt werden. Daher besteht ein akuter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und sichere Zweifachkombination beim rezidierten multiplen Myelom.

### Überleben und Ansprechen

Bortezomib bzw. Lenalidomid jeweils in Kombination mit Dexamethason etablierten sich bei Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom als wichtige Therapieoptionen. Allerdings waren die Möglichkeiten, den Krankheitsprogress zu verzögern und die Lebenserwartung zu steigern auch mit diesen Therapieregimen nach wie vor limitiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei Patienten im Rezidiv hierbei nur etwa zwei bis drei Jahre (Weber et al. 2007, San-Miguel et al. 2014, Dimopoulos et al. 2015a, Dimopoulos et al. 2015b, Jakubowiak et al. 2015, Lonial et al. 2015, Palumbo et al. 2015b). Die kürzlich zugelassene Dreifachkombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason zeigte bei Rezidivpatienten eine bis dahin nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos um 21 % gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Lenalidomid und Dexamethason (Rd) und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate auf 26,3 Monate. Eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte auch mit der weiteren kürzlich zugelassenen Dreifachkombination aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason nicht erreicht werden (Lonial et al. 2015). Damit stellt KRd aktuell die wirksamste zugelassene Therapieoption und einen neuen Standard bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie dar (COMP 2016). Hintergrund der hohen Wirksamkeit der

Dreifachkombinationen sind die synergistische Wirkung der Substanzen und im Falle von KRd der Vorteil einer tiefen und dauerhaften Remission. Mit der Verfügbarkeit dieser effektiven Dreifachkombination sollte sicherlich geprüft werden, ob sie für den jeweiligen Rezidivpatienten in Frage kommt. Da die meisten Dreifachkombinationen Lenalidomid beinhalten, steht jedoch insbesondere für Patienten, für die eine immunmodulierende Substanz (IMiD)-haltige Therapie nicht in Frage kommt, aktuell im Wesentlichen die Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason zur Verfügung (Nooka et al. 2015). Gründe, die gegen eine IMiD-haltige Therapie sprechen, können z. B. patientenbedingte Faktoren (Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Komorbiditäten oder Kontraindikation) oder therapiebedingte Faktoren (vorherige Substanzexposition, Unverträglichkeit, Toxizitäten, Refraktärität) sein.

Die Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason führte in mehreren aktuellen Rezidivstudien lediglich zu einem progressionsfreien Überleben von ca. 7 bis 9 Monaten und einem Gesamtansprechen ( $\geq$ PR) von 55 bis 63 %. Ein komplettes Ansprechen (CR) wurde nur bei 4 bis 6 % der rezidierten Patienten erreicht (San-Miguel et al. 2014, Dimopoulos et al. 2015b, Jakubowiak et al. 2015, Palumbo et al. 2015b). Daher besteht insbesondere in dieser Patientengruppe ein dringender therapeutischer Bedarf an neuen sehr effektiven und gleichzeitig gut verträglichen Therapiekombinationen aus zwei aktiven Substanzen, die das progressionsfreie und das Gesamtüberleben möglichst lang verlängern.

Carfilzomib ist bisher der einzige Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation, der im direkten klinischen Kopf-an-Kopf-Vergleich gegenüber Bortezomib (jeweils in Kombination mit Dexamethason) geprüft wurde. Die mit der Zweifachkombination Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gezeigte Verdopplung des kompletten Ansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason unterstreichen die hohe Wirksamkeit dieser Substanz (Dimopoulos et al. 2015b).

### **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).

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. Weitere Umstände, die eine Therapie mit Lenalidomid erschweren sind z. B. das Vorliegen von

Risikofaktoren für tiefe Beinvenenthrombosen oder Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen (z. B. Lactoseintoleranz). Liegt zudem eine durch Bortezomib bedingte Vorschädigung (z. B. in Form einer peripheren Neuropathie, siehe Abschnitt „Sicherheit“) oder eine myelombedingte periphere Neuropathie vor (ca. 3 bis 15 % der Patienten sind betroffen) (Richardson et al. 2009, Ludwig et al. 2014a), gibt es derzeit wenige Therapiealternativen. Gerade periphere Neuropathien sind schwere Komplikationen im Therapieverlauf, die bis zu einer vollkommenen Unselbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit der Patienten führen können (Hurtz et al. 2014).

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 rezidierten 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 erheblich einschränken und bis hin zu vollkommener Unselbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit führen. Starke Schmerzen und erhebliche Einschränkungen der Alltagsaktivitäten wie beispielsweise Schreiben, Gehen oder Greifen nach Gegenständen erleben die betroffenen Patienten als belastend. Diese Einschränkungen machen die Erkrankung für den Patienten allgegenwärtig (Hurtz et al. 2014). Zahlreiche Studien bestätigen den negativen Einfluss peripherer Neuropathien auf die Lebensqualität der Patienten (Mols et al. 2014, Beijers et al. 2016). So zeigte Beijers et al. eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung aller Funktionsskalen und der globalen Skala Gesundheitszustand/Lebensqualität des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30. Daher 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 (z. B. in Folge einer Behandlung mit Bortezomib), Thrombozytopenie, Neutropenie, Infektionen und gastrointestinale Erkrankungen (Gay et al. 2010, Jakubowiak 2012b).

Zwischen 37 und 44 % der Myelompatienten unter Bortezomib-Therapie leiden an einer teilweise irreversiblen peripheren Neuropathie, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen kann (Cavaletti et al. 2010, Mohty et al. 2010), (Beijers et al. 2016). Eine schwere periphere Neuropathie (PN) tritt in bis zu 13 % der Fälle unter einer Bortezomib-Therapie auf. Sie kann mit starken Schmerzen oder einer Einschränkung der Selbstversorgung verbunden sein, aber auch Hilfsmittel erforderlich machen kann und teilweise lebensbedrohlich sein (Grad  $\geq 3$ ) (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 2012b, Martin et al. 2013). Selbst Patienten, die eine PN Grad 2 erfahren, berichten von Symptomen, die ihren Alltag einschränken (Richardson et al. 2006). Bortezomib steht inzwischen auch zur subkutanen Applikation mit reduzierter neurologischer Toxizität zur Verfügung. Diese Applikationsart führt zwar zu geringerer Neurotoxizität, jedoch zeigen weiterhin 6 % der Patienten in klinischen Studien eine schwere PN (Grad  $\geq 3$ ) (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 2016). Carfilzomib kann dieses Problem umgehen, da es keine Off-target-Aktivität besitzt, die zu Nervenschädigungen führt.

Lenalidomid wirkt myelosuppressiv und kann zu Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsrisiko führen. 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 für 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 Rezidivbehandlung des multiplen Myeloms sind neue Therapien, insbesondere Zweifachkombinationen ohne Lenalidomid, erforderlich, die eine verbesserte Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit erlauben.

Dieser therapeutische Bedarf wurde durch die European Medicines Agency (EMA) anerkannt, indem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die Bewertung von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Rahmen einer beschleunigten Bearbeitung („Accelerated Assessment“) durchgeführt hat. Der Status des beschleunigten Bewertungsverfahrens ist solchen Medikamenten(kombinationen) 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 2015).

#### **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 die 10. Auflage der gemeinsamen Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) „Krebs in Deutschland“ verwendet, in der Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer ausgewertet wurden (RKI 2015). Diese Analysen sind in Fachkreisen anerkannt und wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason herangezogen (G-BA 2016).

Bei der Verwendung der Publikation „Krebs in Deutschland“ ist auf die Unterschiede zwischen der 9. Auflage (2009/2010), die in zurückliegenden Nutzenbewertungen herangezogen wurden, sowie der 10. Auflage (2011/2012) hinzuweisen (RKI 2015). Die Unterschiede sind 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 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 das Jahr 2012 liegt inzwischen bundesweit ein Erfassungsgrad von etwa 95 % vor.

In der Publikation „Krebs in Deutschland“ wird das multiple Myelom unter dem Diagnose-schlüssel International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C90.- „Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“ dokumentiert. 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 <sup>a</sup>	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)

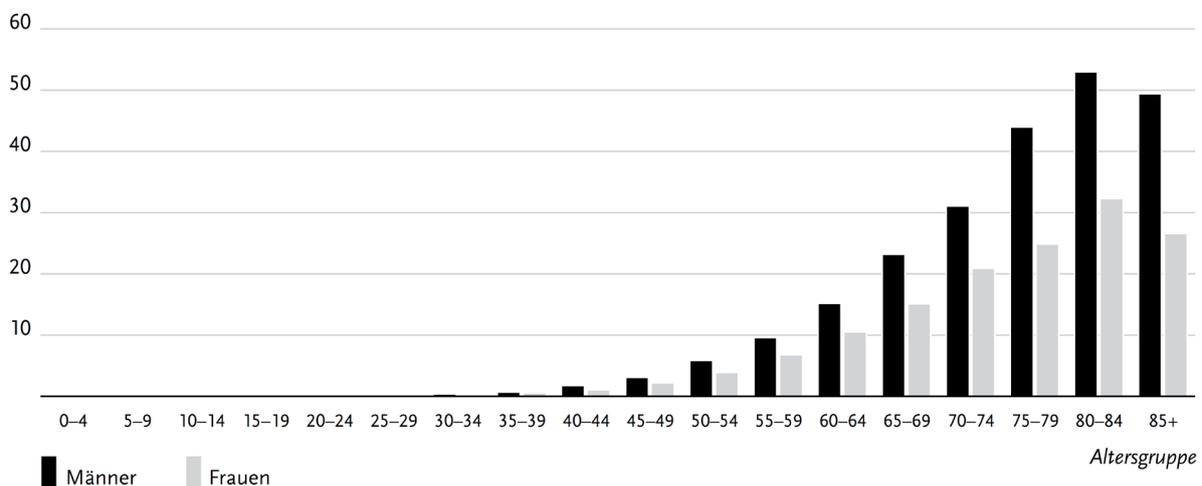
In den Jahren 2010 und 2011 wurden im Mittel 96,5 % (Spanne: 95,6 bis 97,2) der Patienten unter dem Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.0 „multiples Myelom“ kodiert. Die Anpassung der Patientenzahlen auf den Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.0 erfolgt lediglich für die Bestimmung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4).

**Inzidenz**

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Jahr 2012)

	<b>Gesamt</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>
<b>Inzidenz</b>	6.340	2.850	3.490
Quelle: (RKI 2015)			

Die Inzidenz des multiplen Myeloms wurde für das Jahr 2012 auf 6.340 Neuerkrankungen geschätzt (Tabelle 3-4) (RKI 2015). Das multiple Myelom tritt allgemein etwas häufiger bei Männern auf (Lamerz 2012, RKI 2015). Dies spiegelt sich auch in der geschlechtsspezifischen Inzidenz im Jahr 2012 wider, wonach 55 % der Neuerkrankungen Männer betrafen (RKI 2015).



Quelle: modifiziert nach RKI 2015

Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2011 bis 2012)

Mit zunehmenden Alter steigt das Erkrankungsrisiko für das multiple Myelom stark an (Abbildung 3-2), dementsprechend lag im Jahr 2012 das mittlere Erkrankungsalter bei 74 Jahren für Frauen bzw. 71 Jahren für Männer (RKI 2015).

**5-Jahresprävalenz**

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2012)

	<b>Gesamt</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>
<b>5-Jahresprävalenz</b>	18.900	8.400	10.500
Quelle: (RKI 2015)			

Als 5-Jahresprävalenz erfassen das RKI und die GEKID alle noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu am multiplen Myelom erkrankt waren. Für das Jahr 2012 wurde eine 5-Jahresprävalenz von 18.930 Patienten ermittelt (Tabelle 3-5) (RKI 2015).

*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 2016 prognostizieren RKI und GEKID basierend auf einer linearen Trend-Fortschreibung der vergangenen zehn Jahre eine Inzidenz von 6.800 Patienten (RKI 2015). Zur 5-Jahresprävalenz wurde keine Trend-Fortschreibung für das Jahr 2016 durchgeführt. Auf Grundlage dieser Daten werden im folgenden Abschnitt die zu erwartenden Änderungen der Inzidenz und der 5-Jahresprävalenz für die kommenden fünf Jahre (2017 bis 2022) prognostiziert.

Basierend auf den publizierten Daten der Jahre 2011 bis 2012 bzw. der Prognose für die Inzidenz im Jahr 2016 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	Publizierte Daten			Prognose <sup>b</sup> (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>c</sup>						
	2011	2012	2016 <sup>a</sup>	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Inzidenz</b>	6.500	6.340	6.800	6.800 (6.640- 6.964)	6.851 (6.690- 7.015)	6.901 (6.690- 7.015)	6.953 (6.790- 7.118)	7.004 (6.841- 7.170)	7.056 (6.892- 7.222)	7.109 (6.944- 7.276)
<b>5-Jahres- prävalenz</b>	18.600	18.900	-	20.131 (19.854 - 20.411)	20.452 (20.172 - 20.734)	20.777 (20.495 - 20.061)	21.107 (21.823 - 21.394)	21.443 (21.157 - 21.732)	21.784 (21.495 - 22.074)	22.131 (21.840 - 22.424)

a: Prognose der Publikation „Krebs in Deutschland“.  
b: Prognose basiert auf eigener Ermittlung der mittleren jährlichen Steigerungsrate (Inzidenz: 0,74 %; 5-Jahresprävalenz: 1,59 %).  
c: Spannweite nach Clopper-Pearson-Intervall (95 %-KI).  
Dargestellte Werte sind aufgerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.  
KI: Konfidenzintervall.  
Quelle: (RKI 2015)

Ausgehend von einer Inzidenz von 6.500 Patienten beträgt das ermittelte Wachstum von 2011 bis 2016 0,74 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen). Für das Jahr 2016 prognostizieren das RKI und die GEKID eine Inzidenz von 6.800 Patienten (Spanne: 6.640 bis 6.964; eigene Ermittlung). Mittels der anschließenden linearen Fortschreibung ergibt sich aus dieser Datengrundlage für das Jahr 2022 eine Inzidenz von 7.109 Patienten (Spanne: 6.944 bis 7.276) (Tabelle 3-6).

Für die 5-Jahresprävalenz ergibt sich ein Wachstum für den Zeitraum 2011 bis 2012 von 1,59 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen). Aufgrund der hierauf basierenden Prognose lässt sich für das Jahr 2016 eine zu erwartende 5-Jahresprävalenz von 20.131 Patienten (Spanne: 19.854 bis 20.411) und für das Jahr 2022 von 22.131 Patienten (Spanne: 21.840 bis 22.424) 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](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 Dexamethason	7.685 (Spanne: 6.066-9.107)	6.648 (Spanne: 5.248-7.879)
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).

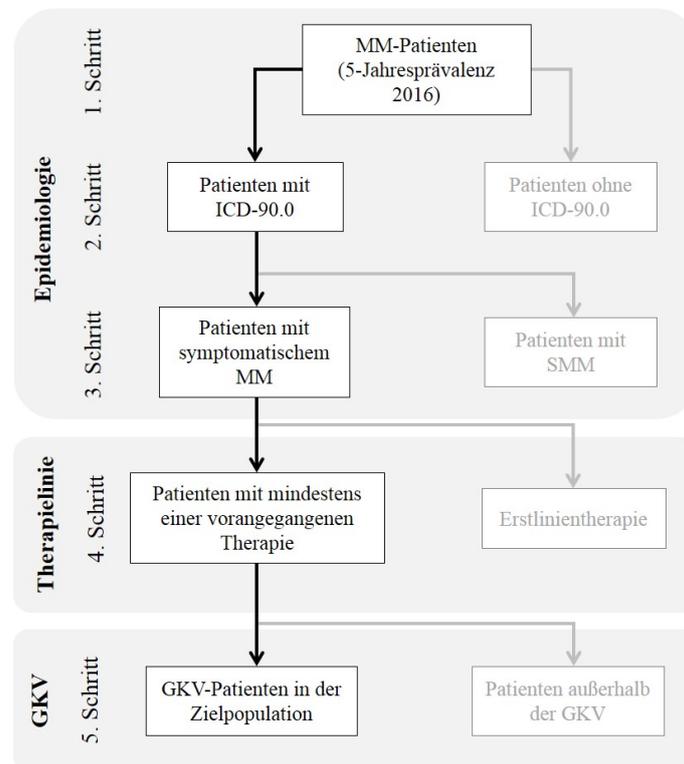


Abbildung 3-3: Schritte zur Berechnung der Zielpopulation

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 der Publikation „Krebs in Deutschland“ (RKI 2015) 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 20.131 Patienten mit einer Spannweite von 19.854 bis 20.411 Patienten.

## 2. Schritt

Das RKI und die GEKID dokumentieren das multiple Myelom unter dem übergeordneten Diagnoseschlüssel ICD-10 C90.- und unterscheiden 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 19.427 Patienten (Spanne: 18.981 bis 19.840).

### 3. Schritt

Das smouldering multiple Myelom 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 17.193 Patienten mit einer Spanne von 16.134 bis 18.253 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

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

In Deutschland erhalten demnach etwa 45 % aller Patienten mit multiplem Myelom 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 7.685 Patienten (Spanne: 6.067 bis 9.108).

## 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 70.728.000 Versicherte im Jahr 2015 (BMG 2016). Die Gesamtbevölkerung in Deutschland auf Basis des aktuellsten Mikrozensus betrug im Jahr 2015 81.770.900 Menschen (DESTATIS 2016), sodass sich ein Anteil von 86,5 % GKV-Versicherter ergibt. Der GKV-Anteil in der Zielpopulation von Carfilzomib ergibt daher im Jahr 2016 6.648 Patienten mit einer Spanne von 5.248 bis 7.879 Patienten.

Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation mit Spannweite

	Patienten in der Zielpopulation
<b>1. Schritt</b>	
5-Jahresprävalenz <sup>a</sup>	20.131 (Spanne: 19.854-20.411)
<b>2. Schritt</b>	
Abzug der Patienten ohne ICD-10 C90.0 <sup>b</sup>	19.427 (Spanne: 18.981-19.840)
<b>3. Schritt</b>	
Abzug der Patienten mit SMM <sup>c</sup>	17.193 (Spanne: 16.134-18.253)
<b>4. Schritt</b>	
Abzug der Patienten in der ersten Therapielinie <sup>d</sup>	7.685 (Spanne: 6.067-9.108)
<b>5. Schritt</b>	
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>e</sup>	6.648 (Spanne: 5.248-7.879)
<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: 86,5 %.</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; 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 Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Beträchtlich	6.648 (Spanne: 5.248-7.879)
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 der gemeinsamen Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI und der GEKID (Tabelle 3-6) (RKI 2015). Für das Jahr 2016 werden 6.800 inzidente Patienten (Spanne: 6.640 bis 6.964) sowie eine 5-Jahresprävalenz von 20.131 Patienten (Spanne: 19.854 bis 20.411) 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 6.648 Patienten (Spanne: 5.248 bis 7.879). Die tatsächlich zu erwartende Anzahl an Patienten ist deutlich geringer, eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist jedoch zurzeit aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason weist im Vergleich zu Bortezomib 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 (04. Juli 2016). Hierbei wurde die gemeinsame Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI und der GEKID als verlässliche und von Experten anerkannte Quelle identifiziert. Aus dieser Publikation wurden bundesweit erhobene Daten der Krebsregister der Bundesländer 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 multiplem Myelom wurde das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid herangezogen. Der Anteil der GKV-Versicherten in Abschnitt 3.2.4 wurde mittels Daten des Bundesministeriums 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): S599-607.
2. 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): S91-97.
3. Beijers A.J., Vreugdenhil G., et al. 2016. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer*, 24(6): S2411-2420.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2016. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand der Information März 2016. <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>
5. Brioli A., Melchor L., et al. 2014. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 165(4): S441-454.
6. Bumeder I. & Oduncu F.S. 2012. Kapitel: Lebensqualität. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
7. 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): S4308-4315.
8. Cavaletti G. & Jakubowiak A.J. 2010. Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. *Leuk Lymphoma* 51(7): S1178-1187.
9. Celgene. 2015. Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information Juni 2015.
10. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). 2016. Minutes for the meeting on 16-18 February 2016. Procedure No. EMA/COMP/240468/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003790/WC500197694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf)
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2016. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand der Information Juni 2016. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D6F1375065190A9ED8C7E1DE2F37547C.cae1](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D6F1375065190A9ED8C7E1DE2F37547C.cae1)
12. 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.
13. Diebold J., Horny H.-P., et al. 2012. Kapitel: Formenkreis der Plasmazellneoplasien. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.

14. 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>
15. 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: S2147–2152.
16. Dimopoulos M.A., Lonial S., et al. 2015a. Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. Oral Abstract Session: 653. Myeloma: Therapy, excluding Transplantation: Novel Combinations in Immuno-Oncology. Abstract 653. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA).
17. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2015b. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 17(1): S27-38.
18. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): S1467-1473.
19. 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](http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng_b1.pdf)
20. 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).
21. Facon T., Mary J.Y., 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): S1209-1218.
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): S2297-2302.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Carfilzomib. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf)
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): S407-438.
26. Goldschmidt H., Raab M.S., et al. 2014. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Der Onkologe*, 20(3): S250-256.
27. Greipp P.R., San Miguel J., et al. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23(15): S3412-3420.

28. Hamburgisches Krebsregister. 2015. Datenbankabfrage. Stand der Information August 2015.
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): S3664-3670.
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*, 37 (Suppl. 5): S286.
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. Jakubowiak A. 2012a. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hema*, 49 (3 Suppl 1): S16-32.
34. Jakubowiak A. 2012b. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Semin Hema*, 49 (3 Suppl 1): S1-2.
35. Jakubowiak A., Offidani M., et al. 2015. A randomized phase II study of bortezomib (Btz)/dexamethasone (dex) with or without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Poster Session, Lymphoma and Plasma Cell Disorders. Abstract 8573. Conference: 2015 ASCO Annual Meeting (Chicago, USA). *Journal of Clinical Oncology*.
36. Janssen-Cilag. 2016. Fachinformation. VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information Januar 2016.
37. Jelinek T., Kryukov F., et al. 2015. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol*. 95(1): S16-26.
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(2): S417-426.
39. Kapoor P. & Rajkumar S.V. 2011. Update on risk stratification and treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Int J Hematol* 94(4): S310-320.
40. 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): S519-527.
41. Krebsregister Saarland. 2015. Datenbankabfrage. Stand der Information August 2015.
42. Krebsregister Schleswig-Holstein. 2015. Datenbankabfrage. Stand der Information August 2015.
43. 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): S1441-1447.
44. Kumar S.K., Therneau T.M., et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 79(7): S867-874.

45. Kumar S.K., Rajkumar S.V., et al. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111(5): S2516-2520.
46. Kumar S.K., Mikhael J.R., et al. 2009. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 84(12): S1095-1110.
47. 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): S149-157.
48. Kyle R.A., Remstein E.D., et al. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356(25): S2582-2590.
49. Kyle R.A. & Rajkumar S.V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1): S3-9.
50. 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): S1121-1127.
51. Lamerz R. 2012. Kapitel: Epidemiologie. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
52. 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): S3095-3098.
53. Landgren O., Kyle R.A., et al. 2009. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 113(22): S5412-5417.
54. 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): S4521-4530.
55. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373(7): S621-631.
56. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): S981-992.
57. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): S829-844.
58. 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): S1750.
59. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2): S311-319.
60. 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): S73-85.
61. 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): S88-97.

62. 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): S311-319.
63. Mols F., Beijers T., et al. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 22(8): S2261-2269.
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): S431-440.
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): S133-137.
66. Munshi N.C., Anderson K.C., et al. 2011. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 117(18): S4696-4700.
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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)
68. Nooka A.K., Kastritis E., et al. 2015. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 125(20): S3085-3099.
69. Orłowski R.Z. 2013. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials. *Semin Oncol*, 40(5): S634-651.
70. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): S1-5.
71. 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): S825-831.
72. 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): S3107-3114.
73. 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): S1716-1730.
74. Palumbo A. & Anderson K. 2011a. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11): S1046-1060.
75. 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): S181-191.
76. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014a. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371(10): S895-905.
77. 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): S587-600.

78. Palumbo A., Avet-Loiseau H., et al. 2015a. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33(26): S2863-2869.
79. Palumbo A., Offidani M., et al. 2015b. Elotuzumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: 2-Year Follow-up Oral Abstract Session: 653. Myeloma: Therapy, excluding Transplantation: Novel Combinations in Immuno-Oncology. Abstract 510. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA).
80. 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): S4691-4695.
81. Rajkumar S.V. 2013. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 88(3): S226-235.
82. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15(12): S538-548.
83. Richardson P.G., Sonneveld P., et al. 2005. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352(24): S2487-2498.
84. Richardson P.G., Briemberg H., et al. 2006. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 24(19): S3113-3120.
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): S3518-3525.
86. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012 (10. Ausgabe). [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf)
87. Röllig C., Knop S., et al. 2015. Multiple myeloma. *Lancet*, 385(9983): S2197-2208.
88. 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): S1195-1206.
89. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., et al. 2016. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 127(24): S2955-2962.
90. Terpos E., Katodritou E., et al. 2010. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 85(2): S114-119.
91. 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): S325-330.
92. Waage A., Gimsing P., et al. 2010. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 116(9): S1405-1412.
93. 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): S1606-1615.
94. Weber D.M., Chen C., et al. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 357(21): S2133-2142.

95. Weiss B.M., Abadie J., et al. 2009. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 113(22): S5418-5422.
96. 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): S3160-3166.
97. 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).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 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 <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen <sup>b</sup> pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carfilzomib <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 1,2 und 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-13: 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 1,2,8,9,15,16	13 (78 d: je 6 d in 13 Zyklen)	6
Dexamethason		20 mg p.o. oder i.v. an d 1,2,8,9,15,16,22,23	13 (104 d: je 8 d in 13 Zyklen)	8
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>d</sup>				
<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: 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; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral; z. B.: zum Beispiel.</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 multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und für die gemäß der Zulassung Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason indiziert ist.

Carfilzomib wird zur Therapie des multiplen Myeloms in Kombination mit 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/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 und wird an Tag 8, 9, 15 und 16 mit 56 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 123 mg) fortgeführt. In den darauffolgenden Zyklen 2 bis 13 werden 56 mg/m<sup>2</sup> Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 angewendet (Amgen 2016).

**Dexamethason**

Dexamethason wird an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 des 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 20 mg intravenös oder oral angewendet (Amgen 2016).

*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 <sup>a,b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carfilzomib <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 1,2 und 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-13: 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 1,2,8,9,15,16	78
Dexamethason		20 mg p.o. oder i.v an d 1,2,8,9,15,16,22,23	104
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>d</sup>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a,b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.</p> <p>d: Tag; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral; z. B.: zum Beispiel.</p>			

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

### **Carfilzomib**

Carfilzomib wird an je sechs Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 78 Behandlungstagen.

### **Dexamethason**

Dexamethason wird an je acht Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 104 Behandlungstagen.

### 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 <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	78	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 1,2 und 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-13: 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. an d 1,2,8,9,15,16	Jahresdurchschnittsverbrauch: 8.119,44 mg
Dexamethason		104	20 mg p.o. oder i.v an d 1,2,8,9,15,16,22,23	Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.080,00 mg
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>b</sup>				
<p>a: Zu bewertendes Arzneimittel.  b: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.  bzw.: beziehungsweise; d: Tag; DDD: Defined Daily Dose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;  ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; m<sup>2</sup>: 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 2016). 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 (Amgen 2016, WIdO 2016). Hierfür wurde gemäß des Vorgehens des Gemeinsamen Bundesausschuss (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 m<sup>2</sup> (DuBois-Formel) ermittelt (DESTATIS 2014).

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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> haben (DESTATIS 2015). Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei der nachfolgend berücksichtigten KOF von 1,89 m<sup>2</sup> des unisex-Standardpatienten um eine Überschätzung handelt.

Jahresdurchschnittsverbrauch (365 Tage; Zyklus 1 - 13):

$$1,89 \text{ KOF} \times \left( 1 \times (20 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ Behandlungstage} + 56 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) + 12 \times (56 \text{ mg/m}^2 \times 6 \text{ Behandlungstage}) \right) = 8.119,44 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib liegt bei 8.119,44 mg.

**Dexamethason**

Für Dexamethason (ATC-Code H02AB02) als Kombinationspräparat ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index keine DDD definiert (WidO 2016). Daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Kyprolis<sup>®</sup> berechnet (Amgen 2016):

$$20 \text{ mg} \times 13 \times 8 \text{ Behandlungstage} = 2.080,00 \text{ mg}$$

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 <sup>a</sup> (Kyprolis <sup>®</sup> )	60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück)	PZN: 11182843	1.698,93	1.603,41
Dexamethason <sup>b</sup>	8 mg Tabletten N1 (20 Stück)	PZN: 07449944	32,96 <sup>c</sup>	29,45
	8 mg Tabletten N2 (50 Stück)	PZN: 01436490	66,78 <sup>c</sup>	60,60
	8 mg Tabletten N3 (100 Stück)	PZN: 01436509	123,07 <sup>c</sup>	112,43
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>d</sup>				
<p>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.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; PZN: Pharmazentralnummer.</p>				

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

Die Apothekenverkaufspreise (AVP) für Carfilzomib und Dexamethason wurden der Lauertaxe entnommen (Stand der Information 15.07.2016) (Lauer-Fischer GmbH 2016). 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:

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

### **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:

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

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

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

### 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 <sup>a</sup> in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Gabe einer Infusion, Dauer ca. 10 min (EBM 02100)	6	78
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>b</sup>				
<p>a: Zu bewertendes Arzneimittel.  b: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.  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-Leistungen orientieren sich an den Angaben der Fachinformation von Kyprolis® (Amgen 2016). 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 Zytostatika-haltigen 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.

*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 <sup>a</sup>	
<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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
Carfilzomib <sup>a</sup> in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Gabe einer Infusion, Dauer ca. 10 min (EBM 02100)	464,10	3.085.336,80 (2.435.596,80-3.656.643,90)
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>b</sup>				
<p>a: Zu bewertendes Arzneimittel.  b: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt.  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 <sup>a</sup>
Carfilzomib <sup>b</sup> in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<b>Carfilzomib<sup>b</sup>:</b> <b>246.925,14</b>  Dexamethason: 292,33  Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 464,10  Summe: 247.681,57	<b>Carfilzomib<sup>b</sup>:</b> <b>1.641.558.330,72</b> (1.295.863.134,72-1.945.523.178,06)  Dexamethason: 1.943.399,20 (1.534.139,44-2.303.255,46)  Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 3.085.336,80 (2.435.596,80-3.656.643,90)  Summe: 1.646.587.077,36 (1.299.832.879,36-1.951.483.090,03)
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich <sup>c</sup>			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Zu bewertendes Arzneimittel. c: Aufgrund des vorliegenden Orphan Drug Status von Carfilzomib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt. Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen. bzw.: Beziehungsweise; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

## **Kosten der Arzneimittel**

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

### **Carfilzomib**

Die Haltbarkeit der rekonstituierten Carfilzomib-Lösung beträgt maximal 24 Stunden bei 2 bis 8° C und maximal vier Stunden bei Raumtemperatur, sodass der nicht vollständig verbrauchte Teil der zubereiteten Injektionslösung u. U. nicht weiterverwendet werden kann. Aufgrund der Vorgaben des Dossiers wird der Verwurf von Carfilzomib bei der Kostenberechnung berücksichtigt.

Für den unisex-Standardpatienten mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> werden 37,80 mg (20 mg/m<sup>2</sup>) bzw. 105,84 mg (56 mg/m<sup>2</sup>) Wirkstoff je Anwendung benötigt. Unter Berücksichtigung des Verwurfs je Behandlungstag ergibt dies einen Verbrauch von einer Durchstechflasche à 60 mg Carfilzomib für die Dosierung 20 mg/m<sup>2</sup> bzw. zwei Durchstechflaschen à 60 mg Carfilzomib für die Dosierung 56 mg/m<sup>2</sup>. Dieser Verbrauch stellt eine Überschätzung dar, da Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom in der aktuellen Versorgungsrealität eine niedrigere durchschnittliche Körperoberfläche aufweisen (Raab et al. 2015, DESTATIS 2016).

Je Behandlungsjahr werden pro Patient 8.119,44 mg Carfilzomib angewendet (Tabelle 3-13). Unter Berücksichtigung des Verwurfs der Injektionslösung ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 9.240,00 mg:

$$\left( \begin{array}{l} 1 \text{ Durchstechflasche à } 60 \text{ mg} \times 2 \text{ Behandlungen} \\ 2 \text{ Durchstechflaschen à } 60 \text{ mg} \times 76 \text{ Behandlungen} \end{array} \right) = 9.240,00 \text{ mg}$$

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 (154 Durchstechflaschen) Kosten von 246.925,14 € pro Patient. Für die Zielpopulation von 6.648 Patienten (Spanne: 5.248 bis 7.879) (Abschnitt 3.2.4) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.641.558.330,72 € (1.295.863.134,72 bis 1.945.523.178,06).

### **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 2.080,00 mg Dexamethason eingesetzt (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 fiktive Zielpopulation von 6.648 Patienten (Spanne: 5.248 bis 7.879) (Abschnitt 3.2.4) liegen in Höhe von 1.943.399,20 € (1.534.139,44 bis 2.303.255,46) (Tabelle 3-18).

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Je Behandlungsjahr fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 464,10 € je Patient an. Das ergibt Kosten von 3.085.336,80 € (2.435.596,80 bis 3.656.643,90) für die gesamte Patientenpopulation (Tabelle 3-17, Tabelle 3-18).

### **Jahrestherapiekosten**

Es ergeben sich für die GKV Jahrestherapiekosten Kosten für Carfilzomib von 246.925,14 € pro Patient. Die Gesamtkosten für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (einschließlich sonstiger GKV-Leistungen) liegen bei 247.681,57 € pro Patient und 1.646.587.077,36 € (1.299.832.879,36 bis 1.951.483.090,03) für die gesamte Patientenpopulation (Tabelle 3-18).

Diese Kosten stellen eine Überschätzung dar, da unter anderem Patienten mit symptomatischem multiplen Myelom in der aktuellen Versorgungsrealität eine geringere Körperoberfläche aufweisen, die sich reduzierend auf den Verbrauch von Carfilzomib auswirkt.

### 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 ist in Kombination mit Dexamethason für erwachsene Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. In Abschnitt 3.2.5 wurde die Anzahl der Patienten in der GKV mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf maximal 6.648 (Spanne: 5.248 bis 7.879) geschätzt.

In der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms besteht ein hoher Bedarf an weiteren effektiven und gut verträglichen Therapieregimen, um eine flexible und an die persönlichen Bedürfnisse des Patienten sowie an die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste, bestmögliche Therapie zu ermöglichen. Die Kombinationen Lenalidomid und Dexamethason sowie Bortezomib und Dexamethason stellen aktuell die etablierten Zweifachkombinationen dar. Diese beiden Regime zeigen aber auch deutliche Limitationen in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Darüber hinaus stehen Patienten seit Kurzem auch Dreifachkombinationen (KRd, EloRd) als effektive Therapieoptionen in der Rezidivbehandlung zur Verfügung. Diese können jedoch insbesondere bei Patienten, für die eine Lenalidomid-haltige Behandlung nicht in Frage kommt, nicht eingesetzt werden. Daher besteht ein akuter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und sichere Zweifachkombination beim rezidierten multiplen Myelom.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist zurzeit aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich. Nachfolgend werden daher einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nehmen, qualitativ diskutiert.

#### **Kontraindikation**

Der Anteil an Patienten, für die eine Behandlung mit Carfilzomib und Dexamethason kontraindiziert ist, ist gering und hat nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile.

### **Therapieabbrüche**

Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason stehen aus dem Versorgungskontext noch keine Daten zur Verfügung, anhand derer der zu erwartende Anteil an Therapieabbrüchen abgeleitet werden kann. In ENDEAVOR wurden Patienten im Kd-Arm mit einer medianen Dauer von 40 Wochen behandelt. Im Studienverlauf brachen ca. 13,0 % der Patienten die Behandlung mit Kd aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Amgen 2015).

### **Patientenpräferenzen**

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor. Aufgrund der verbesserten Lebensqualität unter Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ist von einem den Versorgungsanteile reduzierenden Effekt nicht auszugehen.

### **Aufteilung nach ambulantem/stationärem Versorgungsbereich**

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, sehr gering ist. Eine Analyse des Versorgungsalltags ergab, dass die Behandlung des multiplen Myeloms bei einem Anteil von 4 % der Patienten stationär erfolgt (IMS Health 2015).

### **Anteil 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, die mit einer Zweitlinientherapie behandelt werden, an einer klinischen Studie teilnehmen (Raab et al. 2015).

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte nicht verlässlich zu berechnen.

*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.*

Die zu erwartende Therapiedauer kann einen Einfluss auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patienten haben. Patienten im Kd-Arm der Studie ENDEAVOR wiesen eine mediane Therapiedauer von 40 Wochen auf (Amgen 2015). Hierdurch reduzieren sich die theoretischen berechneten Jahrestherapiekosten von Carfilzomib pro Patient von 246.925,14 € (Tabelle 3-18) auf 189.942,42 €. Die Jahrestherapiekosten von Dexamethason sowie die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen reduzieren sich entsprechend.

Es ist somit davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason deutlich geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Die in der Zulassungsstudie festgestellte geringere Therapiedauer sowie die eindeutig unterhalb der Zielpopulation befindlichen Versorgungsanteile deuten auf eine massive Überschätzung der Kosten in Abschnitt 3.3.5 hin.

### 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 Dexamethason wurden der Fachinformation entnommen (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.2). Preisinformationen für Carfilzomib und Dexamethason wurden der Lauertaxe entnommen (Stand der Information: 15.07.2016) (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 unternehmens-eigenen Annahme zur Marktentwicklung von Carfilzomib. Informationen über Kontra-indikationen, Therapieabbrüche und die zu erwartende Dauer der Therapie stammen aus der Fachinformation von Kyprolis<sup>®</sup> beziehungsweise dem Studienbericht der pivotalen Studie ENDEAVOR. 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 Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht in Frage kommen.

### 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. 2015. Clinical Study Report (2011-003): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
2. Amgen. 2016. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information Juni 2016.
3. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2014. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2013.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2015. Ergebnisse des Mikrozensus 2013.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2016. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand der Information Juni 2016.  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D6F1375065190A9ED8C7E1DE2F37547C.cae1](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D6F1375065190A9ED8C7E1DE2F37547C.cae1)
6. GKV-Spitzenverband. 2015. Anlage 3 "Preisbildung für parenterale Lösungen". Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015.
7. IMS Health GmbH & Co. OHG (IMS Health). 2015. Marktanalyse (data on file).
8. 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](http://www.kbv.de/html/1150_17376.php)
9. Lauer-Fischer GmbH. 2016. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information 15.07.2016.  
<http://www2.lauer-fischer.de/produkte/apotheken-edv/winapo-module/lauer-tax/>
10. Raab M.S., Schoehl M., et al. 2015. Aktuelle Versorgungsrealität der Behandlung des Multiplen Myeloms in Deutschland. Posterdiskussion: Multiples Myelom I. Poster P777. Abstract 368. Conference: Jahrestagung der DGHO 2015 (Basel, Switzerland).
11. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand der Information April 2016).  
[http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](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<sup>®</sup> entnommen worden. Die Gebrauchsinformation enthält keine darüber hinausgehende Angaben (Amgen 2016a, Amgen 2016b).

#### **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<sup>®</sup> 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**

Die Dosis wird anhand der zu Therapiebeginn bestehenden KOF des Patienten berechnet. Patienten mit einer KOF größer als 2,2 m<sup>2</sup> sollten eine Dosis entsprechend einer KOF 2,2 m<sup>2</sup> erhalten. Bei Gewichtsänderungen von bis zu 20 % sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

### Kyprolis® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird Kyprolis® 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 60 mg) erhöht werden. Ab Zyklus 13 entfallen die Kyprolis®-Dosen an den Tagen 8 und 9. 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 von Carfilzomib über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (Amgen 2016a).

In Kombination mit Carfilzomib werden Lenalidomid oral mit 25 mg an den Tagen 1 bis 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 sollte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden vor Carfilzomib angewendet werden.

### Kyprolis® in Kombination mit Dexamethason

In Kombination mit Dexamethason wird Kyprolis® als 30-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), wie in Tabelle 2 angegeben, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus. Kyprolis® wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> (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 56 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 123 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.

Bei der Kombination von Kyprolis® mit Dexamethason allein wird Dexamethason oral oder intravenös mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der 28-tägigen Zyklen angewendet. Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden vor Kyprolis® angewendet werden.

Art der Anwendung

Kyprolis® wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die 20/27 mg/m<sup>2</sup>-Dosis wird über 10 Minuten angewendet. Die 20/56 mg/m<sup>2</sup>-Dosis muss über 30 Minuten angewendet werden.

Kyprolis® darf nicht als Bolus angewendet werden.

**Empfohlene Dosisanpassungen**

Die Dosierung sollte der Kyprolis®-Toxizität entsprechend angepasst werden. Empfohlene Maßnahmen und Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-19 angegeben. Die Dosisreduktionen sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-19: Dosisanpassungen während der Behandlung mit Carfilzomib

Hämatologische Toxizität	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Neutrophilenzahl &lt;0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis stoppen. <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Erholung auf ≥0,5 x 10<sup>9</sup>/l mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.</li> </ul> </li> <li>Bei nachfolgendem Abfall auf &lt;0,5 x 10<sup>9</sup>/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis®-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Febrile Neutropenie</li> <li>Absolute Neutrophilenzahl &lt;0,5 x 10<sup>9</sup>/l und eine oral gemessene Temperatur von &gt;38,5° C oder zwei aufeinanderfolgende Messungen mit &gt;38° C über 2 Stunden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis stoppen.</li> <li>Bei Erholung der absoluten Neutrophilenzahl auf den Wert zu Therapiebeginn und Rückgang des Fiebers, mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombozytenzahl &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l oder Anzeichen für Blutungen bei Thrombozytopenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis stoppen <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Erholung auf ≥10 x 10<sup>9</sup>/l und/oder bei Kontrolle der Blutung mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.</li> </ul> </li> <li>Bei nachfolgendem Abfall auf &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis®-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.<sup>a</sup></li> </ul>
Nicht-hämatologische Toxizität (renal)	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum-Kreatinin gleich oder mehr als 2 × so hoch wie zu Therapiebeginn; oder</li> <li>Kreatinin-Clearance &lt;15 ml/min (oder Kreatinin-Clearance sinkt auf ≤50 % gegenüber Therapiebeginn) oder Notwendigkeit einer Dialyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance). <ul style="list-style-type: none"> <li>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.<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis® erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.</li> </ul>

Andere nicht-hämatologische Toxizität	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alle anderen nicht-hämatologischen Grad 3- oder 4-Toxizitäten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis bis zur Erholung oder bis zum Rückgang auf den Wert zu Therapiebeginn stoppen.</li> <li>Erwägen, die nächste geplante Behandlung mit einer um 1 Stufe reduzierten Dosis neu zu beginnen.<sup>a</sup></li> </ul>
a: Dosisreduktionen siehe Tabelle 3-20 C: Celsius; l: Liter; min: Minuten; ml: Milliliter.	

Tabelle 3-20: Dosisreduktionen für Kyprolis®

Regime	Kyprolis®-Dosis	Erste Kyprolis®-Dosisreduktion	Zweite Kyprolis®-Dosisreduktion	Dritte Kyprolis®-Dosisreduktion
Kyprolis®, Lenalidomid und Dexamethason	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	-
Kyprolis® und Dexamethason	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>
Hinweis: Die Kyprolis-Infusionsdauer bleibt während der Dosisreduktion(en) unverändert. a: Sollten sich die Symptome nicht zurückbilden, ist die Kyprolis-Therapie abubrechen. m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm.				

## 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 III war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als 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 insgesamt höher bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren als bei Patienten im Alter von  $< 75$  Jahren.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carfilzomib bei Kindern und Jugendlichen sind 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 individuell an den 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 2016a).

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 sollten zusätzlich 250 ml bis 500 ml einer intravenösen Flüssigkeit nach der Anwendung von Carfilzomib in Zyklus 1 infundiert werden. 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.

## **Venöse Thrombose**

Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen können (z. B. Erythropoetine oder Hormonersatztherapie). Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, sobald sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen entwickeln.

## **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 eine renale 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.

**Hämorrhagie und Thrombozytopenie**

Bei Patienten, die mit Kyprolis® behandelt wurden, wurde über Fälle von Hämorrhagie (z. B. gastrointestinale, pulmonale und intrakranielle Hämorrhagie) berichtet, die oft mit einer Thrombozytopenie einhergingen. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang.

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

**Venöse Thrombose**

Bei Patienten, die Kyprolis® erhielten, wurde über Fälle von venösen thromboembolischen Ereignissen, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, zu versuchen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren zu minimieren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie).

Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen können (z. B. Erythropoetine oder Hormonersatztherapie). Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, sobald sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen entwickeln.

### **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.

In vitro-Studien in Kulturen humaner Hepatozyten weisen nicht auf eine Induktion von humanem CYP3A4 durch Carfilzomib hin. Eine klinische Studie, bei der orales Midazolam als CYP3A-Tester zusammen mit einer Carfilzomib-Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> (Infusion von 2 bis 10 Minuten) eingesetzt wurde, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Midazolam durch eine begleitende Carfilzomib-Anwendung nicht beeinflusst wurde. Dies deutet darauf hin, dass durch Carfilzomib eine Inhibition des Metabolismus von CYP3A4/5-Substraten nicht zu erwarten ist und Carfilzomib kein CYP3A4-Induktor beim Menschen ist. Es wurde keine klinische Studie mit einer Dosis von 56 mg/m<sup>2</sup> durchgeführt. 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. Carfilzomib inhibiert humanes UGT2B7 nicht, aber hemmt humanes UGT1A1 mit einer IC50 von 5,5 µmol/l. Dennoch ist das Risiko an klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten von OATP1B1 und UGT1A1 in Anbetracht der raschen Elimination von Carfilzomib, insbesondere der raschen Abnahme der systemischen Konzentration 5 Minuten nach Ende der Infusion, wahrscheinlich gering.

*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<sup>®</sup> 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 2016b).

*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 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, Myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt & Herzstillstand)	<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>Hydratation, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes</i></p> <p>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 individuell an den 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).</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u>  <i>Herzerkrankungen</i></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 (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>Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen 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</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>und engmaschig nachbeobachtet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u>  <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> auftreten können, schließen kardiale Toxizität [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> traten kardiale Toxizitäten [...] typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i></p> <p>In klinischen Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> wurde über Herzinsuffizienz bei ca. 7 % der Patienten (&lt;5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>), über Myokardinfarkt bei ca. 2 % der Patienten (&lt;1,5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>) und über myokardiale Ischämie bei ca. 1 % der Patienten (&lt;1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>) berichtet. Diese Ereignisse traten typischerweise im frühen Verlauf der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie (&lt;5 Zyklen) auf. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis<sup>®</sup>-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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
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>  <i>Lungentoxizität</i></p> <p>Akutes Atemnotsyndrom (ARDS), akutes Lungenversagen und akute diffuse infiltrierende Lungenerkrankungen wie Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung traten bei Patienten auf, die Kyprolis<sup>®</sup> erhielten. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Es muss eine Bewertung erfolgen, und die Anwendung von Kyprolis<sup>®</sup> ist bis zum Rückgang der Ereignisse zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis<sup>®</sup> wieder angewendet werden soll (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<sup>®</sup> 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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Pulmonale Hypertonie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u><a href="#">Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</a></u></p> <p><i>Pulmonale Hypertonie</i></p> <p>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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><u><a href="#">Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</a></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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
Dyspnoe	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u><a href="#">Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</a></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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).</p> <p><u><a href="#">Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</a></u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis® auftreten können, schließen [...] Dyspnoe [...] ein.</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: 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 (&lt;5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>), klang ab, resultierte selten in einem Abbruch der Behandlung und begann im frühen Verlauf der Studie (&lt;3 Zyklen). Für die klinische Versorgung der Dyspnoe während der Kyprolis®-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation. [...]</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
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><i>Hypertonie</i></p> <p>Alle Patienten sollten routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden. Falls die Hypertonie nicht kontrollierbar ist, sollte die Kyprolis<sup>®</sup>-Dosis reduziert werden. Im Falle hypertensiver Krisen ist Kyprolis<sup>®</sup> bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis<sup>®</sup> wieder angewendet werden soll (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<sup>®</sup> auftreten können, schließen [...] Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen [...] ein.</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen</i></p> <p>Hypertensive Krisen (hypertensive Dringlichkeit oder hypertensive Notfälle) traten nach der Anwendung von Kyprolis<sup>®</sup> auf. Einige dieser Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse in Form von Hypertonie bei ungefähr 20 % der Patienten auf. Bei ungefähr 6 % der Patienten traten Ereignisse in Form von Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> auf, während hypertensive Krisen bei <math>&lt;0,5</math> % der Patienten auftraten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in Form von Hypertonie war bei jenen mit oder ohne Vorgeschichte einer Hypertonie ähnlich. Für die klinische Versorgung einer Hypertonie während der Kyprolis<sup>®</sup>-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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
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<sup>®</sup> und Lenalidomid ausgeschlossen. Eine angemessene Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid sollte bei Patienten mit einer zu Therapiebeginn</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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<sup>®</sup> notwendig. Da die Clearance der Kyprolis<sup>®</sup>-Konzentration durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialyse angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). In klinischen Studien der Phase III war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als 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>Tabelle 3, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> (Nicht-hämatologische Toxizität (renal))</u></p> <p>Serum-Kreatinin gleich oder mehr als 2 x so hoch wie zu Therapiebeginn; oder</p> <p>Kreatinin-Clearance &lt;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"> <li>• Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kyprolis<sup>®</sup> 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 (Dosisreduktionen siehe Tabelle 3-20).</li> </ul> </li> <li>• Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis<sup>®</sup> erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Akutes Nierenversagen</i></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).</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<sup>®</sup> auftreten können, schließen [...] akutes Nierenversagen [...] ein.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
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><i>Tumorlyse-Syndrom</i></p> <p>Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast sollte ein höheres Risiko für Tumorlyse-Syndrom (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 der Serumelektrolyte, sowie eine sofortige Behandlung sollten erfolgen. Die Anwendung von Kyprolis® ist zu unterbrechen, bis das TLS abgeklungen ist (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 [...] Tumorlyse-Syndrom [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
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 Angaben</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Infusionsreaktionen</i></p> <p>Infusionsreaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurden bei Patienten berichtet, die Kyprolis® erhielten. 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>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	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<sup>®</sup> 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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Hämorrhagie und 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>  <i>Tabelle 3, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> (Hämatologische Toxizität)</i>  Thrombozytenzahl &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l oder Anzeichen für Blutungen bei Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis stoppen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Erholung auf ≥10 x 10<sup>9</sup>/l und/oder bei Kontrolle der Blutung mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.</li> </ul> </li> <li>• Bei nachfolgendem Abfall auf &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u>  <i>Hämorrhagie und Thrombozytopenie</i>  Die Thrombozytenwerte sollten während der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> häufig überwacht werden. Je nach Erfordernis sollte die Dosis reduziert oder gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). [...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u>  <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i>  Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> auftreten können, schließen [...] Thrombozytopenie ein. [...]  Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei &gt;20 % der Patienten) waren [...], Thrombozytopenie, [...].  <i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Thrombozytopenie</i>  Thrombozytopenie wurde bei etwa 40 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> berichtet. Bei ungefähr 20 % der Patienten traten Ereignisse vom Grad ≥3 auf. Kyprolis<sup>®</sup> verursacht Thrombozytopenie durch Inhibition der Knospung der Thrombozyten aus Megakaryozyten. Dies resultiert in einer klassischen zyklischen Thrombozytopenie mit einem Thrombozytennadir an 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<sup>®</sup>-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Venöse Thrombose	<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> <i>Venöse Thrombose</i></p> <p>Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, zu versuchen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren zu minimieren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie). Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen können (z. B. Erythropoetine oder Hormonersatztherapie). Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, sobald sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen entwickeln.</p> <p>Eine Thromboseprophylaxe sollte auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung erwogen werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u> <i>Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen</i></p> <p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva während der Carfilzomib-Behandlung vermindert ist (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 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, verzichten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Wenn eine Patientin aktuell orale Kontrazeptiva oder eine hormonelle Verhütungsmethode anwendet, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, sollte die Patientin zu einer alternativen zuverlässigen Verhütungsmethode wechseln.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i> <i>Venöse thromboembolische Ereignisse</i></p> <p>Bei Patienten, die Kyprolis<sup>®</sup> erhielten, wurde über Fälle venöser thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
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></p> <p><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 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Lebertoxizität</i></p> <p>Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den Ausgangswerten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert 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<sup>®</sup> auftreten können, schließen [...] Lebertoxizität [...] ein.</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Leberversagen</i></p> <p>[...] Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis<sup>®</sup>-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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
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<sup>®</sup> zu stoppen, und die Patienten sind auf mögliche TTP/HUS zu untersuchen. Wenn die Diagnose von TTP/HUS ausgeschlossen ist, kann wieder mit der Anwendung von Kyprolis<sup>®</sup> begonnen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie bei Patienten, die zuvor an TTP/HUS erkrankt waren, ist nicht bekannt.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	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<sup>®</sup> 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"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
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>  <i>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom</i>  PRES, früher als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bezeichnet, ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit, Bewusstseinsstörungen und anderen visuellen und neurologischen Beeinträchtigungen zusammen mit Hypertonie einhergehen kann und deren Diagnose durch neuro-radiologische Bildgebung bestätigt wird. Wenn Verdacht auf PRES besteht, ist die Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> abzubrechen. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie bei Patienten, die früher PRES hatten, ist nicht bekannt.</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u>  <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i>  Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> auftreten können, schließen [...] PRES [...] ein.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> </ul> <p>Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p>	Keine
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 3, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> (Hämatologische Toxizität)</i>  Absolute Neutrophilenzahl <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> und eine oral gemessene Temperatur von <math>&gt; 38,5 \text{ }^\circ\text{C}</math> oder zwei aufeinanderfolgende Messungen mit <math>&gt; 38,0 \text{ }^\circ\text{C}</math> über 2 Stunden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis stoppen.</li> <li>• Bei Erholung der absoluten Neutrophilenzahl auf den Wert zu Therapiebeginn und Rückgang des Fiebers mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.</li> </ul>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<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"> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
<b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>		
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<sup>®</sup> behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpes-zoster-Reaktivierung zu senken. Die Mehrheit der Patienten, die in Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> eingeschlossen waren, erhielt eine antivirale Prophylaxe. Aus diesem Grund ist eine Berechnung der tatsächlichen Inzidenz einer Herpes-zoster-Infektion bei Patienten, die mit Kyprolis<sup>®</sup> behandelt werden, nicht möglich. [...]</p>	Keine
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> <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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 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, verzichten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Wenn eine Patientin aktuell orale Kontrazeptiva oder eine hormonelle Verhütungsmethode anwendet, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, sollte die Patientin zu einer alternativen zuverlässigen 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><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>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Aufgrund des Wirkmechanismus und der Befunde bei Tieren ist davon auszugehen, dass Kyprolis® dem Fötus Schaden zufügt, wenn es bei einer Schwangerschaft 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 humaner teratogener 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 Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Lenalidomid müssen für alle Patienten erfüllt sein, es sei denn, es gibt zuverlässige Hinweise darauf, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid ist zu beachten.</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>Studien mit Carfilzomib zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurden während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder der 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/m<sup>2</sup> entspricht.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>	
<b>Fehlende Informationen</b>		
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></p> <p><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>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Leberversagen</i></p> <p>Fälle von Leberversagen einschließlich Fälle mit Todesfolge wurden bei &lt;1 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> berichtet. Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis<sup>®</sup>-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"> <li>Pharmakokinetische Populationsanalysen deuten darauf hin, dass Alter, Geschlecht oder Ethnie keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Carfilzomib haben.</li> </ul>	
<p>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>	<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> <i>Herzerkrankungen</i></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 Gesamtfüssigkeitsvolumen 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<sup>®</sup> bis zur Erholung zu stoppen, und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis<sup>®</sup> 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-Klassen 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-Klassen 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<sup>®</sup> 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> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis<sup>®</sup> auftreten können, schließen kardiale Toxizität [...] ein. In</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>klinischen Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> traten kardiale Toxizitäten [...] typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i></p> <p>In klinischen Studien mit Kyprolis<sup>®</sup> wurde über Herzinsuffizienz bei ca. 7 % der Patienten (&lt;5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>), über Myokardinfarkt bei ca. 2 % der Patienten (&lt;1,5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>) und über myokardiale Ischämie bei ca. 1 % der Patienten (&lt;1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>) berichtet. Diese Ereignisse traten typischerweise im frühen Verlauf der Kyprolis<sup>®</sup>-Therapie (&lt;5 Zyklen) auf. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis<sup>®</sup>-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 4.3, Gegenanzeigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).</li> </ul> <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 der Befunde bei Tieren ist davon auszugehen, dass Kyprolis<sup>®</sup> dem Fötus Schaden zufügt, wenn es bei einer Schwangeren angewendet wird. Kyprolis<sup>®</sup> sollte nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn Kyprolis<sup>®</sup> 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 Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Lenalidomid müssen für alle Patienten erfüllt sein, es sei denn, es gibt zuverlässige Hinweise darauf, 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</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>mindestens 2 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 wurden während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder der 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/m<sup>2</sup> entspricht.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>	
<p>a: Informationen über Maßnahmen zur Risikominimierung sind Auszüge aus der Fachinformation zu Kyprolis®. Die genannten Abschnitte beziehen sich auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 3.4.1).</p> <p>ARDS: Akutes Atemnotsyndrom; bzw.: Beziehungsweise; ca.: Circa; HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m<sup>2</sup>: 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 2016), Fachinformation Kyprolis® (Amgen 2016a), Anhang III der Produktinformation (Amgen 2016b)</p>		

Tabelle 3-22: 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	Studienbeginn Abschlussbericht	andauernd 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	Studienbeginn Abschlussbericht	andauernd Q2/2016
Quelle: EPAR (CHMP 2016).		

*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<sup>®</sup>, des Risk-Management Plan sowie des European Public Assessment Report 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. 2016a. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information Juni 2016.
2. Amgen. 2016b. Produktinformation. Anhang I bis III.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2016. European Public Assessment Report (EPAR): Kyprolis.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human\\_med\\_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human_med_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)