

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixazomib (NINLARO[®])

Takeda GmbH

Modul 3 A

*Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen
Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie
erhalten haben.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung.....	13
3.2.1.2 Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: IWMG Einheitliche Response-Kriterien	16
Tabelle 3-2: IMWG Kriterien für Krankheitsprogression und Rezidiv	18
Tabelle 3-3: International Staging System (ISS) für das Multiple Myelom	20
Tabelle 3-4: Durie-Salmon Staging System (DSS) für das Multiple Myelom	21
Tabelle 3-5: Applikations- und Dosierungsschemata der Proteasom-Inhibitoren Ixazomib, Carfilzomib und Bortezomib.....	33
Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz	35
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012	36
Tabelle 3-8: Prognose der Entwicklung der Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland.....	37
Tabelle 3-9: Prognose der Entwicklung der Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland.....	38
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-13: Dosierung der Dreifachkombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason innerhalb eines Therapiezyklus	50
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-18: Übersicht über die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund der Dreifachkombination von Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason.....	59
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-20: Vergütung GOP 86510 je KV-Bezirk.....	67
Tabelle 3-21: 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).....	68

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	71
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) entsprechend erwarteter Ixazomib-Versorgungsanteile (Obergrenze).....	76
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) entsprechend erwarteter Ixazomib-Versorgungsanteile (Untergrenze)	77
Tabelle 3-25: Schritte zur Dosisreduktion von Ixazomib	81
Tabelle 3-26: Richtlinien zur Dosisanpassung für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.....	82
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie mit NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (alle Grade, Grad 3 und Grad 4) behandelt wurden	90
Tabelle 3-28: Auflagen für die Erteilung der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“...	95
Tabelle 3-29: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Typischer Verlauf des Multiplen Myeloms.	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apotheken-Einkaufs-Preis
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apotheken-Verkaufs-Preis
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Körpergewichts-Index (Body-Mass-Index)
COMP	Komitee für Seltene Erkrankungen (Committee for Orphan Medicinal Products)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CT	Computer-Tomographie
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DSS	Durie-Salmon Staging System
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
Exkl.	exklusiv
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positron-Emissions-Tomographie
FISH	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GH	Großhandel
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Ig	Immunglobulin
IGH	Gen für die schwere Kette (Immunoglobulin Heavy Locus)
IMiD	Immunmodulierende Wirksubstanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	Internationale Myelom-Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group)
Inkl.	Inklusiv
ISS	Internationales Staging System
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
Max.	Maximal
MDE	Myelom-definierendes Ereignis
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
mSMART	Mayo Stratifizierung des Myeloms und Risiko-adaptierte Therapie (Mayo Stratification of Myeloma and Risk Adapted Therapy)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NA	Nicht zutreffend (not applicable)
NSAID	Nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirksubstanz (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
NSZT	Patientenpopulation ohne Stammzell-Transplantation
o. n. A.	Ohne nähere Angabe
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Wirksamkeitsstudie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)

Abkürzung	Bedeutung
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
RKI	Robert-Koch-Institut
sCR	Stringentes vollständiges Ansprechen (Stringent Complete Response)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Schwelendes Multiples Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SZT	Patientenpopulation mit Stammzell-Transplantation
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
TTP	Zeit bis zum Progress (Time to Progression)
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
var	variabel
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
WHO	Weltgesundheits-Organisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (1).

Ixazomib ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) nach Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999; entsprechend gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (2-4).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib erfolgt auf Grundlage der Phase-III-Zulassungsstudie C16010. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die eine bis drei Vortherapien erhalten hatten, im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (5).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason benannt für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (6).

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).

Am 04.04.2016 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-011) (6). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA die folgenden Behandlungsschemata als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben:

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

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Ixazomib wurde im Jahr 2011 der Status eines Orphan Drug zuerteilt, gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden durch das Komitee für Seltene Erkrankungen (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency), der am 6. Oktober 2016 durch das COMP bestätigt wurde (2-4). Für Orphan Drugs ist eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich, da der Zusatznutzen durch die Zulassung belegt ist und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie festgestellt wird.

Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, der im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet wird, entspricht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Ixazomib wurde am 21. November 2016 von der Europäischen Kommission (EC) die arzneimittelrechtliche Zulassung unter besonderen Bedingungen für das vorliegende Anwendungsgebiet erteilt, unter Bezugnahme auf die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und

Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur sowie mit Bezug auf die Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen.

Alle für diesen Abschnitt relevanten Informationen lassen sich aus der Fachinformation zu NINLARO[®] sowie aus den relevanten Unterlagen der EMA und der Europäischen Kommission entnehmen.

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. Takeda. Fachinformation NINLARO[®] 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
2. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diy]diacetic acid for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/635488/2011 Rev2 [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
3. EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Ninlaro (ixazomib) for the treatment of multiple myeloma. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
4. EU. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES - vom 16. Dezember 1999 - über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1460553489967&uri=CELEX:32000R0141>.
5. Millennium Pharmaceuticals Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-011 Ixazomib. 2016.

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.

3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung

Überblick über die Erkrankung

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, bösartige, hämatologische, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige Erkrankung, die durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Die malignen Plasmazellen produzieren oftmals hohe Mengen an funktionslosen monoklonalen Immunglobulinen, den sogenannten M-Proteinen. Mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 46,1 % bei Frauen und 48,3 % bei Männern in der deutschen Versorgung ist die Prognose ungünstig (1). Die Überlebensdauern sind heterogen über die Patientenpopulation verteilt und hängen unter anderem von der spezifischen genetischen Komposition der malignen Plasmazellen ab (2-5). Plasmazellen sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems und sind verantwortlich für die Produktion spezifischer Antikörper im Zuge der Immunantwort (6, 7). Die Symptomatik des Multiplen Myeloms, auch als CRAB-Merkmale bezeichnet, beruht hauptsächlich auf der Zerstörung des Knochens durch die entarteten Plasmazellen, die zu Endorganschädigungen in Form von Hyperkalzämie („hyper Calcemia“) und/oder Niereninsuffizienz („Renal insufficiency“) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) („Anemia“) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion („Bone lesions“) führt. Der Krankheitsverlauf ist durch mehrfache Rezidivierung nach Therapie, zunehmender Refraktärität und abnehmender Zeit zwischen den Rezidiven gekennzeichnet (8).

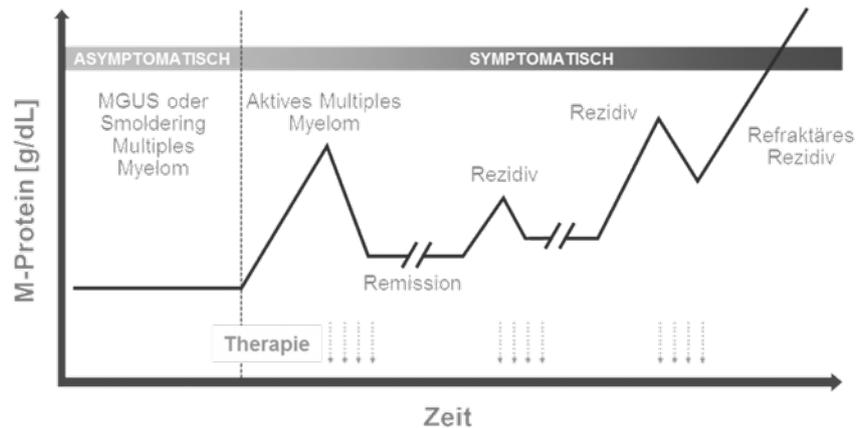


Abbildung 1: Typischer Verlauf des Multiplen Myeloms.

Modifiziert nach (8)

Risikofaktoren

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (medianes Erkrankungsalter >70 Jahre) und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf (1). Weitere Risikofaktoren für die Ausbildung eines Multiplen Myeloms sind eine positive Familienanamnese und Autoimmunerkrankungen, aber auch Übergewicht bzw. Fettleibigkeit und Umweltfaktoren oder berufsbedingte Risikofaktoren werden mit einem erhöhten Myelom-Risiko in Verbindung gebracht (9-14).

Krankheitsverlauf und Ätiologie

Die Ätiologie des Multiplen Myeloms ist nicht vollständig aufgeklärt. Man geht davon aus, dass der Prozess, der zur Entstehung eines Multiplen Myeloms führt, mit einer initialen, der sog. primären, genetischen Aberration beginnt (4, 15). Die durch die primäre Aberration entstandene Myelom-Vorläuferzelle nistet sich im Knochenmark ein und befindet sich dort in einem Zustand begrenzter Proliferation. Dieses frühe Stadium wird als Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet, ist asymptomatisch und nicht behandlungsbedürftig (16). Durch Akkumulation weiterer, sekundärer genetischer Veränderungen entsteht aus einem MGUS ein weiterhin asymptomatisches „schwelendes“ Multiples Myelom (SMM). Ein MGUS liegt bei etwa 3 % der über 50-jährigen Bevölkerung vor und entwickelt sich mit einer Rate von etwa 1 % pro Jahr zu einem SMM (17-20). Die aktuelle deutsche Leitlinie bezeichnet Patienten mit einem SMM als nicht behandlungsbedürftig (3). Weitere genetische Veränderungen führen zur Entstehung eines „aktiven“ Multiplen Myeloms. Der Übergang von einem SMM zu einem Multiplen Myelom vollzieht sich etwa mit einer Rate von 10 % pro Jahr in einem Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose und einer im weiteren Verlauf abnehmenden Übergangsrate (15, 20).

Nach der Diagnose des Multiplen Myeloms wird der Patient mittels einer wirksamen Therapie in einen weitestgehend krankheitsfreien Zustand (Remission) gebracht, in dem auch das charakteristische M-Protein deutlich reduziert oder sogar nicht mehr nachweisbar ist. Das

Multiple Myelom gilt dann jedoch nicht als geheilt, denn im weiteren Verlauf wird es in der Regel zu mehrmaligen Rezidiven der Erkrankung kommen. Typischerweise geht ein Rezidiv mit einer noch aggressiveren Erkrankung nach jeder Phase der Remission einher; mit jeder Therapielinie werden kürzere Phase des Therapieansprechens erreicht und letztlich entsteht eine Therapie-refraktäre Erkrankung (21-23).

Die Symptome des Multiplen Myeloms umfassen unter anderem anämiebedingte Erschöpfung (Fatigue), durch Knochenfrakturen und Läsionen verursachte Schmerzen sowie Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu vollständigem Nierenversagen durch Ausfällung von M-Protein im distalen Tubulus. In fortgeschrittenen Stadien kann es zur Ausbildung extramedullärer Plasmazytome (Weichteilplasmazytome) kommen. Weiterhin können M-Proteinablagerungen in anderen Organen, wie z. B. Herz oder Gastrointestinal-Trakt, zur Ausbildung einer myelomassoziierten Leichtketten-(AL)-Amyloidose führen. Das Endstadium des Multiplen Myeloms ist der Übergang in eine Plasmazell-Leukämie, die mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist (24).

Ein aktives, behandlungsbedürftiges Multiples Myelom liegt nach den aktuellen Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) vor, wenn folgende Kriterien zutreffen (25):

„Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ ODER histologisch nachgewiesenes Knochenplasmazytom oder extramedulläres Plasmazytom UND mindestens eines der folgenden CRAB-Kriterien oder Myelom-definierenden Ereignisse (MDE):

- Nachweis einer Organschädigung (CRAB), die auf die Plasmazellproliferation zurückgeführt werden kann, insbesondere
 - Hyperkalzämie: Calcium im Serum $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) über der oberen Normgrenze oder $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl)
 - Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance < 40 ml pro Minute oder Kreatinin im Serum > 177 μ mol/l (> 2 mg/dl)
 - Anämie: Hämoglobinwert > 20 g/l unter dem unteren Normwert oder Hämoglobinwert < 100 g/l
 - Knochenläsionen: eine oder mehrere osteolytische Läsionen im skelettalen Radiogramm, Computertomogramm (CT) oder Positronenemissionstomogramm (PET)-CT. Wenn der Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark bei $< 10\%$ liegt, sollte mehr als eine Knochenläsion vorliegen, um ein solitäres Plasmazytom mit minimaler Knochenmarksbeteiligung auszuschließen.
- Eines oder mehrere der folgenden MDE als Biomarker für Malignität:
 - Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$
 - Verhältnis involvierter / nicht involvierter freier Leichtketten im Serum ≥ 100 , insofern der absolute Spiegel involvierter Leichtketten ≥ 100 mg/l beträgt

(Erläuterung: „involvierte“ freie Leichtkette - kappa oder lambda - ist diejenige, die oberhalb der Normgrenze liegt und die „nicht-involvierte“ freie Leichtkette liegt typischerweise innerhalb oder unterhalb des Referenzbereichs)

- Mindestens eine fokale Läsion im Magnetresonanztomogramm (MRT), Größe > 5 mm“

Nach DGHO-Kriterien sind weitere Behandlungsindikationen das Vorliegen myelombedingter Schmerzen, eines Hyperviskositätssyndroms oder anderer Komplikationen, die durch Zurückdrängen des Multiplen Myeloms gelindert werden können (3).

Verlaufskontrolle während der Behandlung

Während einer laufenden Behandlung kann anhand geeigneter Untersuchungen das Ansprechen des Patienten auf die gewählte Therapie beurteilt werden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Qualität des Therapieansprechens, also der „Tiefe“ des Ansprechens, und dem Behandlungserfolg: Je besser ein Patient auf eine Therapie anspricht, desto länger sind das therapiefreie Intervall, die Zeit bis zur nächsten Therapielinie und die Zeit bis zum Progress (26-30). Wird hingegen ein fehlendes oder ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erkannt, kann frühzeitig auf eine alternative Therapiestrategie gewechselt werden. In Tabelle 3-1 sind die verschiedenen Abstufungen des Therapieansprechens und die jeweils durch die IMWG definierten Beurteilungskriterien abgebildet.

Tabelle 3-1: IWMG Einheitliche Response-Kriterien

Subkategorie des Ansprechens	Bewertungskriterien
Vollständiges Ansprechen (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunofixation (M-Protein) in Serum und Urin; UND • Abklingen aller Weichteil-Plasmozytome; UND • Anteil Plasmazellen im Knochenmark^a < 5 %.
Stringentes vollständiges Ansprechen (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> • CR definiert wie oben, sowie zusätzlich: • Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark^a (Immunohistochemie oder Immunofluoreszenz^b) UND • Normales Verhältnis freier Leichtketten (FLC).
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • M-Protein in Serum und Urin nachweisbar mittels Immunofixation aber nicht mittels Elektrophorese; ODER • Reduktion des M-Proteins im Serum um ≥ 90 % und M-Protein im Urin < 100 mg/ 24 Stunden.

Subkategorie des Ansprechens	Bewertungskriterien
Partielles Ansprechen (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 50\%$ und des M-Proteins im Urin um $\geq 90\%$ oder auf < 200 mg/24 Stunden. • Falls das M-Protein in Serum und Urin nicht messbar ist^c, kann dieses Kriterium durch die Anforderung einer Abnahme der Differenz zwischen involvierter und nicht involvierter FLC um $\geq 50\%$ ersetzt werden. • Falls sowohl das M-Protein in Serum und Urin als auch die freien Leichtketten im Serum ebenfalls nicht bestimmbar sind, ist eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um $\geq 50\%$ anstelle des M-Proteins erforderlich, wenn der Anteil dieser $\geq 30\%$ betrug. • Zusätzlich zu den genannten Kriterien ist eine Verkleinerung der Weichteil-Plasmozytome um $\geq 50\%$ erforderlich, insofern diese vorhanden waren.
Minimales Ansprechen (MR, bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ und des M-Proteins im Urin um 50-89 %. • Zusätzlich ist eine Verkleinerung der Weichteil-Plasmozytome um 25-49 % erforderlich, insofern diese vorhanden waren. • Keine Zunahme der Größe oder Anzahl lytischer Knochenläsionen (die Entwicklung von Kompressionsfrakturen schließt ein Ansprechen nicht aus).
Stabile Erkrankung (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Übereinstimmung mit den Kriterien für CR, VGPR, PR oder progressive Erkrankung (PD).
<p>Alle Stufen des Ansprechens erfordern zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen, die vor Einleitung einer neuen Therapie durchgeführt wurden; Alle Stufen des Ansprechens erfordern ebenso, dass kein Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress oder neue Knochenläsionen gegeben ist, falls eine radiographische Untersuchung erfolgt ist (radiographische Untersuchungen sind nicht erforderlich, um die Anforderungen dieser Response-Kriterien zu erfüllen).</p> <p>^a Eine Bestätigung mittels Wiederholungs-Biopsie ist nicht erforderlich.</p> <p>^b Die An-/ oder Abwesenheit von klonalen Plasmazellen bestimmt sich nach dem Verhältnis von κ zu λ. Ein auffälliges $\kappa : \lambda$ Verhältnis (per Immunohistochemie oder Immunofluoreszenz) erfordert für die Analyse ein Minimum von 100 Plasmazellen. Als auffälliges Verhältnis, das auf ein Vorhandensein abnormaler Klone hinweist, gilt ein $\kappa:\lambda$ von $> 4:1$ oder $< 1:2$.</p> <p>^c Die Response-Kriterien sind für alle Kategorien und Subkategorien (außer CR) nur auf Patienten anwendbar, die eine messbare Erkrankung aufweisen, die durch Vorliegen mindestens eines dieser drei Messungen definiert ist: (1) M-Protein im Serum ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/l) [10 g/l]; (2) M-Protein im Urin ≥ 200 mg/ 24 Stunden; (3) FLC-Bestimmung im Serum – involvierte FLC Spiegel ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l) insofern das FLC-Verhältnis im Serum auffällig war.</p> <p>Quelle: (31, 32)</p>	

Refraktäres Multiples Myelom

Ein refraktäres Multiples Myelom liegt vor, wenn kein Therapieansprechen auf die Primärtherapie oder eine Folgetherapie (Salvage-Therapie) festgestellt werden kann, oder wenn innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie eine progressive Erkrankung (PD) eintritt. Dabei werden zwei Situationen unterschieden, das „rezidierte und refraktäre Myelom“ und das „primär refraktäre Myelom“. Das rezidierte und refraktäre Myelom ist dadurch charakterisiert, dass ein Patient auf eine vorausgegangene Therapie ein Ansprechen gezeigt hat, nachfolgend aber ein Rezidiv entwickelt hat und anschließend auf eine Salvage-Therapie nicht anspricht oder innerhalb von 60 Tagen eine progressive Erkrankung entwickelt. Dahingegen liegt eine primär refraktäre Erkrankung vor, wenn ein Patient auf keine bisherige Therapie wenigstens ein minimales Ansprechen zeigte (32).

Rezidiertes Multiples Myelom

Das rezidierte Myelom ist definiert als die bereits vorbehandelte Erkrankung, die progressiv fortschreitet und die Initiierung einer Salvage-Therapie erfordert, aber nicht die Kriterien einer primär refraktären Erkrankung erfüllt. Dabei wird unterschieden, ob der Krankheitsprogress mittels laborchemischer oder bildgebender Untersuchungen ermittelt wurde, aber Symptome zu diesem Zeitpunkt noch nicht (wieder) aufgetreten sind (sogenannte progressive Erkrankung, PD), oder ob der Patient bereits wieder CRAB Merkmale aufweist (sogenanntes klinisches Rezidiv) (Tabelle 3-2) (32).

Tabelle 3-2: IMWG Kriterien für Krankheitsprogression und Rezidiv

Subkategorie des Rezidivs	Bewertungskriterien
Progressive Erkrankung ^a (PD)	<p>Zunahme um 25 % gegenüber dem geringsten Wert während des Ansprechens von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl); und/oder • M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 Stunden); und/oder • Nur für Patienten ohne messbare M-Protein-Spiegel in Serum und Urin: Die Differenz zwischen gebundenen und ungebundenen freien Leichtketten (absoluter Anstieg > 10 mg/dl) • Nur für Patienten ohne messbare M-Protein-Spiegel in Serum und Urin sowie ohne messbare FLC: Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anteil ≥ 10 %) • Sicherer Nachweis der Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteil-Plasmozytome oder der Größenzunahme bestehender Knochenläsionen oder Weichteil-Plasmozytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (Korrigiertes Serum Calcium $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die nur durch die proliferative Plasmazellerkrankung erklärt werden kann.

Subkategorie des Rezidivs	Bewertungskriterien
Klinisches Rezidiv ^b	<p>Ein klinisches Rezidiv erfordert einen oder mehrere direkte Anzeichen einer zunehmenden Erkrankung und/oder Endorganschädigung (CRAB-Merkmale)^a. In der klinischen Praxis sind die folgenden Kriterien anwendbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung neuer Weichteil-Plasmozytome oder Knochenläsionen in Radiogramm, MRT oder anderer Bildgebung. • Sicherer Nachweis der Größenzunahme bestehender Plasmozytome oder Knochenläsionen. Ein sicherer Nachweis ist definiert als eine Zunahme um 50 % (mindestens 1 cm) • Hyperkalzämie (> 11,5 mg/dl, > 2,875 mM/l) • Abnahme des Hämoglobins um ≥ 2 g/dl (1,25 mM) oder auf ≤ 10 g/dl • Zunahme des Serum Kreatinins um ≥ 2 mg/dl (177 mM/l) • Hyperviskosität
<p>^a Ein Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 1 g/dl ist ausreichend für die Feststellung eines Rezidivs, wenn der M-Protein-Spiegel zu Beginn ≥ 5 g/dl betrug; ^b Zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen sind erforderlich, die vor Feststellung eines Rezidivs oder einer progressive Erkrankung und/oder vor Einleitung einer neuen Behandlung durchgeführt worden sind. Quelle: (31, 32)</p>	

Diagnostik in der Rezidivsituation

Die Diagnostik in der Rezidivsituation sollte unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren erfolgen, die die Auswahl einer geeigneten Behandlungsstrategie beeinflussen könnten. Neben der Charakterisierung der Krankheitsparameter an sich sollten hierbei auch die Tiefe und Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie, assoziierte Nebenwirkungen, die Eignung des Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation sowie patientenindividuelle Umstände, wie z.B. bestehende Komorbiditäten, in der Therapieentscheidung Berücksichtigung finden (33).

In der Rezidivsituation wird seitens der IMWG eine Therapie empfohlen, sobald entweder ein symptomatisches Rezidiv eintritt, ein rapider Anstieg des M-Proteins festgestellt wird oder eine extramedulläre Erkrankung nachgewiesen wird. Dem gegenüber wird für ein asymptomatisches, biochemisch diagnostiziertes Rezidiv mit langsamem Anstieg des M-Protein-Spiegels empfohlen abzuwarten und zu beobachten, mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei Monaten (33).

Stadieneinteilung

Es gibt zwei breit angewendete Systeme zur Krankheitseinstufung des Multiplen Myeloms: Das International Staging System (ISS) und das klinische Staging System nach Durie-Salmon (DSS, Durie-Salmon staging system). Beide Systeme basieren auf Schlüsselparametern der Krankheitslast und des Zustands des Patienten, wobei bei beiden Systemen eine höhere Einstufung die stärker fortgeschrittene und stärker belastende Erkrankung abbildet (34, 35).

Das ISS wurde auf Basis einer Datenerhebung des Gesamtüberlebens (OS, overall survival) bei 10.750 Patienten entwickelt, die im Zeitraum 1981-2002 in Asien, Europa und Nordamerika entweder mit Standardtherapie oder einer autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden (35). Als prognostische Faktoren, die am konsistentesten mit dem Gesamtüberleben korrelierten, stellten sich das Albumin und das β_2 Mikroglobulin im Serum heraus, beides Indikatoren der Krankheitsschwere und -aktivität. Das ISS verwendet diese beiden Parameter, um die Myelom-Patienten eine der drei prognostischen Gruppen I, II oder III zuzuordnen, die zum Zeitpunkt der Entwicklung des ISS ein assoziiertes medianes Gesamtüberleben von 62, 44 und 29 Monaten aufwiesen (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: International Staging System (ISS) für das Multiple Myelom

	ISS Stage I	ISS Stage II	ISS Stage III
Kriterium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ β_2-Mikroglobulin <3,5 mg/l ▪ Serum Albumin $\geq 3,5$ g/dl 	Weder ISS Stage I noch ISS Stage III zuzuordnen*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ β_2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l
Medianes Gesamtüberleben	62 Monate	44 Monate	29 Monate
*Es gibt zwei Optionen für ISS Stage II: Serum β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/dl aber Serum Albumin < 3,5 g/dl; oder Serum β_2 -Mikroglobulin 3,5-5,5 mg/dl unabhängig vom Serum Albumin-Spiegel Quelle: (35)			

Das DSS wurde 1975 von Durie und Salmon entwickelt und unterteilt Schweregrade ebenfalls in die Stufen I, II und III (34). Die Einteilung richtet sich dabei danach, ob eine geringe, mittlere oder hohe Myelomzell-Masse vorliegt sowie nach dem Ausmaß der krankheitsbedingten Organschäden und der allgemeinen Krankheitslast. Letztere werden abgebildet durch das Ausmaß der Hyperkalzämie, der Anämie, des M-Protein-Spiegels in Serum und Urin sowie durch das Ausmaß der radiologisch identifizierten Knochenläsionen (siehe Tabelle 3-4). Jede Krankheitsstufe wird dabei nochmals in A und B unterteilt, um die Nierenfunktion des Patienten im Sinne der Kreatinin-Clearance (< 2 oder ≥ 2 mg/dl) abzubilden.

Tabelle 3-4: Durie-Salmon Staging System (DSS) für das Multiple Myelom

Stage	Beurteilungskriterien	Myelomzell-Masse [x 10 ¹² je m ²]
I	Alle folgenden Kriterien treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin > 10 g/dl - Serum Calcium normal oder ≤ 12 mg/dl - Normale Knochenstruktur (Skala 0) oder nur solitäres Plasmozytom (Röntgen) - Geringe Produktion von M-Protein <ul style="list-style-type: none"> o IgG < 5 g/dl o IgA < 3 g/dl o Freie Leichtketten im Urin < 4 g/ 24 h (Elektrophorese) 	0,6 (gering)
II	Weder Stage I noch Stage III zuzuordnen	0,6 – 1,2 (mittel)
III	Eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin < 8,5 g/dl - Serum Calcium > 12 mg/dl - Fortgeschrittene lytische Knochenläsionen (Skala 3) (Röntgen) - Hohe Produktion von M-Protein <ul style="list-style-type: none"> o IgG > 7 g/dl o IgA > 5 g/dl o Freie Leichtketten im Urin > 12 g/ 24 h (Elektrophorese) 	> 1,2 (hoch)
Subklassifikation A		
Relativ normale Nierenfunktion mit Serum Kreatinin < 2,0 mg/dl		
Beispiel: Stage IA entspricht einer geringen Myelomzell-Masse bei normaler Nierenfunktion		
Subklassifikation B		
Auffällige Nierenfunktion mit Serum Kreatinin ≥ 2,0 mg/dl		
Beispiel: Stage IIIB entspricht einer hohen Myelomzell-Masse bei auffälliger Nierenfunktion		
Quelle: (34)		

Das ISS hat sich als das meistverwendete System zur Einstufung etabliert, weil es einfacher zu berechnen ist als das DSS, die Verteilung der Patienten über die Einstufungen hinweg gleichmäßiger ist, und da es eher reproduzierbar ist (35, 36). Keines der beiden Systeme erklärt jedoch die beobachtete Variabilität der individuellen Verlaufsformen des Multiplen Myeloms allumfassend (37, 38). Für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und der

Belastung für den Patienten ist die zusätzliche Betrachtung weiterer prognostischer Faktoren hilfreich. Sowohl das ISS als auch das DSS berücksichtigen weder die neuesten bildgebenden Techniken noch den prognostischen Wert der zytogenetischen Aberrationen, die jedoch aufgrund ihrer Sensitivität und stärkeren klinischen Relevanz in Kombination mit dem ISS eine genauere Vorhersage der Krankheitslast, der Aggressivität sowie der Behandlungsergebnisse erlauben könnten (38, 39).

Therapie bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung

Eine Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms ist unmittelbar angezeigt, wenn ein symptomatisches Rezidiv vorliegt. Nicht-symptomatische Rezidive gelten bei extramedullärem Auftreten und bei rapidem Anstieg des M-Proteinspiegels als behandlungsbedürftig (33).

Gegenwärtig zugelassene Behandlungsoptionen für erwachsene Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie des Multiplen Myeloms erhalten haben, sind Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib als Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Dexamethason sowie Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Bei schwerer erkrankten Patienten mit zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien sind darüber hinaus Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie Daratumumab Monotherapie zugelassen (40-48). Weiterhin ist Bendamustin als Monotherapie bei progredienten Patienten mit DS-Stadium II und in Kombination mit Prednison bei Patienten mit DS-Stadium III zugelassen (49, 50).

In aktuellen Leitlinien werden keine exakt definierten Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, gegeben (3, 33, 51). Stattdessen wird empfohlen, die Patienten in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Erkrankung und der Charakteristika des individuellen Patienten, unter Berücksichtigung des Ansprechens sowie der Dauer des Ansprechens auf vorangegangene Therapien und auf Basis der Nebenwirkungen und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapieregime zu behandeln (33). Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) nennen die Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bereits als Teil der empfohlenen Therapieregime (51).

Die Auswahl eines geeigneten Therapieregimes richtet sich häufig danach, mit welchen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen der Patient bereits behandelt worden ist. Patienten, die bei vorheriger Behandlung auf einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffklasse mit einer Dauer von mindestens sechs bis neun Monaten angesprochen haben, können erneut mit derselben Substanz bzw. Substanzklasse oder mit einer Kombination, die diese Substanzklasse enthält, behandelt werden (33). Die Aggressivität der Erkrankung und der Allgemeinzustand des Patienten sind ebenfalls bei der Wahl der Therapie des Rezidivs zu berücksichtigen. So ist beispielsweise bei alten oder schwachen Patienten mit indolenter Erkrankung eine besser

verträgliche, aber weniger wirksame Therapie zu wählen, wohingegen bei Patienten mit einer aggressiven Erkrankung und gutem Allgemeinzustand eine Behandlung mit einer hochaktiven Dreifach- oder Vierfachkombination zu bevorzugen ist (33, 52).

3.2.1.2 Charakterisierung der Zielpopulation

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (53).

Patienten, die für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Frage kommen, haben demnach mindestens eine oder aber auch zwei, drei oder mehr Vortherapien erhalten. Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert sowohl bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom als auch bei Therapie-Refraktärität auf eine oder mehrere Vorbehandlung/en.

Bei den erhaltenen Vortherapien kann es sich um medikamentöse Therapien mit den zugelassenen Wirkstoffen oder Kombinationen derer handeln. Die Zielpopulation für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason umfasst aber auch Patienten, die im Rahmen einer oder mehrerer Therapielinien eine autologe oder/ und allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Patienten, die infolge einer oder mehrerer Therapielinien eine medikamentöse Erhaltungstherapie erhalten haben, gehören ebenfalls zur Zielpopulation von Ixazomib.

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.

Das Multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung, die durch mehrfache Rezidive und immer kürzere Phasen der Remission gekennzeichnet ist und letztendlich mangels kurativer Therapien unausweichlich zum Tod der Patienten führt. Deshalb zielen die verfügbaren Behandlungsoptionen des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie primär darauf ab, die Krankheit schnell und möglichst lange unter Kontrolle zu bringen und den Progress der Erkrankung hinauszuzögern. Bei der Auswahl des geeigneten Therapieansatzes müssen sowohl krankheitsbezogene als auch patientenbezogene Faktoren berücksichtigt werden. Demzufolge ergibt sich bei Berücksichtigung des Patientenalters, der Begleiterkrankungen, des Allgemeinzustands, der vorherigen Therapie, der Remissionsdauer

und Nebenwirkungen unter der vorausgegangenen Therapie eine sehr heterogene Patientenpopulation in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms. Es kann daher auch trotz diverser verfügbarer Therapieoptionen kein einheitlicher Therapiestandard benannt werden, auch wenn Kombinationsschemata gegenüber der Monotherapie mit einzelnen Wirkstoffen bevorzugt werden (22). In diesem Abschnitt wird darauf eingegangen, wie sich der therapeutische Bedarf bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie darstellt, mit Bezug auf die Therapieziele

- I. Antineoplastische Wirksamkeit
- II. Verträglichkeit der Behandlung
- III. Patientengruppen mit besonderem therapeutischen Bedarf
- IV. Erhalt eines selbstbestimmten Alltags für die Patienten durch Minimierung des Therapieaufwands

I. Antineoplastische Wirksamkeit:

- *Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die den Krankheitsprogress verhindern bzw. länger hinauszögern als verfügbare Wirkstoffe und somit das Gesamtüberleben der Patienten verlängern.*

Das Multiple Myelom ist eine bislang nicht heilbare Erkrankung. Nach Erstbehandlung kommt es regelhaft zum Rezidiv, weitere Rezidive treten innerhalb des Erkrankungsverlaufes auf. In der Regel treten diese mit jedem Krankheitsprogress früher ein. In der Behandlungspraxis stellt die Zeit bis zum Krankheitsprogress denjenigen Parameter dar, der im Rahmen der Gesamtbeurteilung des Therapieerfolgs kurzfristig bewertbar und auf einen spezifischen Wirkstoff zurückführbar ist. Die aktuell zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach einer Vortherapie eingesetzten Zweifach-Kombinationstherapien bieten einen Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten, der durch moderne Dreifach-Kombinations-Schemata verbessert werden kann. Für die Proteasom-Inhibitoren Bortezomib und Carfilzomib jeweils in Kombination mit einer immunmodulierenden Wirksubstanz (Immunomodulatory Drug, IMiD) und Dexamethason wurden signifikante Verbesserungen des PFS im Vergleich zu den Zweifachkombinationen aus IMiD und Dexamethason beobachtet (54, 55). Trotz dieser therapeutischen Fortschritte beträgt die Lebenserwartung von Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom nur wenige Jahre mit einem maximalen progressionsfreien Überleben von etwa 2 Jahren (54-56).

Die Zugabe des oralen Proteasom-Inhibitors Ixazomib trägt zur Deckung des bestehenden Bedarfs unter der Zweifach-Kombinationstherapien wie Lenalidomid + Dexamethason bei. Die hochaktive orale Dreifach-Kombinationstherapie wirkt synergistisch und führt zu einer Verlängerung der Zeit bis zur erneuten Verschlechterung der Erkrankung, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens des Patienten.

- *Es besteht ein Bedarf an neuen Therapien, die die Tumorlast gegenüber verfügbaren Therapien stärker reduzieren.*

Den Zusammenhang zwischen einem tieferen Ansprechen auf die gewählte Therapie und einem besseren Überleben des Patienten verdeutlichte die Phase-III-Studie APEX, in welcher der intravenös applizierte Proteasom-Inhibitor Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason verglichen wurde. Eine explorative Analyse des Bortezomib-Arms dieser Studie zeigte, dass Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) auch einen signifikant längeren medianen behandlungsfreien Zeitraum aufwiesen als Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (VGPR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) (CR 24,1 Monate vs. VGPR 6,9 Monate vs. PR 6,4 Monate). Auch die mediane Zeit bis zum Beginn einer Alternativtherapie war bei Patienten mit CR gegenüber denen mit VGPR oder PR signifikant verlängert (CR 27,1 Monate vs. VGPR 13,6 Monate vs. PR 14,0 Monate). Bei Patienten mit mindestens einem minimalen Ansprechen (MR) auf die Bortezomib Therapie war die Zeit bis zum Progress (TTP) im Vergleich zu Patienten, die kein Ansprechen zeigten, signifikant verlängert (CR 9,7 Monate vs. VGPR 10,8 Monate vs. PR 8,5 Monate vs. MR 4,9 Monate vs. Non-Responder 2,8 Monate). Obwohl das mediane Gesamtüberleben (OS) bei denjenigen Patienten mit CR, VGPR oder PR zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht worden ist, zeigte sich eine Tendenz hin zu einem Vorteil für Patienten mit MR gegenüber Non-Respondern (24,9 vs. 18,7 Monate) (57).

Die Anwendung von Wirkstoffen, deren Kombination synergistische Effekte vermittelt, führt zu einem tieferen Ansprechen und wirkt sich auch auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten aus (58). Die klinischen Ergebnisse eines Vergleichs von Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason mit Thalidomid + Dexamethason, sowie von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verdeutlichen die Vorteile der Kombinationsbehandlung mit einem PI, einem IMiD und einem Glukokortikoid gegenüber einer Zweifach-Kombinationsbehandlung bestehend aus einem IMiD und einem Glukokortikoid. In beiden Studien wurde eine signifikante Erhöhung der Rate des Ansprechens (PR oder besser) oder des kompletten Ansprechens im Vergleich zur Zweifachkombination beobachtet (54, 55).

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason führt zu einer verbesserten Reduktion der Tumorlast im Sinne der Gesamtansprechrates, der Rate kompletter Remission (\geq CR) sowie der Rate eines tiefen Ansprechens (\geq VGPR) und deckt somit den therapeutischen Bedarf, der unter Anwendung von Zweifach-Kombinationstherapien wie Lenalidomid + Dexamethason besteht.

- *Es besteht ein Bedarf an neuen Therapien, die die Tumorlast gegenüber verfügbaren Therapien schneller reduzieren.*

Ein weiterer medizinischer Bedarf besteht darin, das Therapieansprechen möglichst schnell medikamentös zu induzieren, die Erkrankung also möglichst schnell unter Kontrolle zu bringen und die Krankheitssymptome zu reduzieren bzw. eine Symptomentstehung oder dessen Fortschreiten zu verhindern. Durch die Kombination einer Proteasom-Inhibition mit

den Wirkmechanismen des IMiDs und des Glukokortikoids lässt sich die Zeit bis zum ersten Ansprechen verbessern. Dies verdeutlichte die klinische Phase-III-Studie MMVAR/IFM 2005-04, in der die Dreifach-Kombination Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason mit der Zweifach-Kombination Thalidomid + Dexamethason verglichen und eine signifikante Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen unter Behandlung mit der Dreifachkombination beobachtet wurde (54). Auch unter dem intravenös verabreichten Proteasom-Inhibitor Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason war die mittlere Zeit bis zum Ansprechen geringer als unter Lenalidomid + Dexamethason (1,6 vs. 2,3 Monate), auch wenn der Median sich mit jeweils 1,0 Monaten in beiden Studienarmen nicht unterschied (55, 59).

Die Hinzugabe von Ixazomib zur Kombination Lenalidomid + Dexamethason bedient diesen therapeutischen Bedarf, indem es nicht nur ein tieferes sondern auch ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie gegenüber der Zweifach-Kombination Lenalidomid + Dexamethason bewirkt.

- *Der therapeutische Bedarf steigt mit zunehmender Therapielinie, da die Zeit bis zum nächsten Progress mit jedem weiteren Krankheitsdurchbruch abnimmt.*

Das Multiple Myelom wird typischerweise mit jedem Rezidiv aggressiver, was mit jeder Therapielinie zu einer kürzeren Phase des Therapieansprechens führt und letztlich in einer behandlungsrefraktären Erkrankung mündet, die mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist (22).

Auch wenn das Multiple Myelom als unheilbar gilt, kann mit den verschiedenen neuen Therapieansätzen die Zeit bis zum erneuten Progress der Erkrankung auch in späteren Therapielinien gegenüber herkömmlichen Therapien verlängert werden. Insbesondere hochaktive Kombinationstherapien unter Anwendung synergistischer Wirkmechanismen, wie Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, eignen sich für eine tiefgreifende und umfassende Krankheitskontrolle auch in höheren Therapielinien und auch bei Patienten, die zuvor mit Bortezomib und/ oder einem IMiD behandelt worden sind. Somit kann die Erkrankung über längere Zeit gut kontrolliert und idealerweise die Gesamtüberlebenszeit der Patienten verlängert werden.

II. Verträglichkeit der Behandlung

- *Es besteht ein Bedarf an neuen Wirkstoffen mit einer guten Verträglichkeit, die im Rahmen einer Kombinationstherapie keine substanziale zusätzliche Toxizität hervorrufen.*

Bei den verfügbaren Wirkstoffen und deren Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um hochwirksame antineoplastische Therapien, die jedoch mit Nebenwirkungen verbunden sind, darunter Thrombozytopenie und Neutropenie sowie nicht-hämatologische Nebenwirkungen einschließlich peripherer Neuropathie, Infektionen,

Dauermüdigkeit (Fatigue), gastrointestinaler Störungen und/oder kardialer Ereignisse (60). Insbesondere bei schweren Verläufen dieser Nebenwirkungen muss die Dosierung angepasst, die Therapie ausgesetzt oder sogar abgebrochen werden (42, 45). Im Rahmen von Kombinationstherapien sind hiervon entweder einzelne Wirkstoffkomponenten betroffen, auf die die Nebenwirkung zurückgeführt wird, oder mehrere der kombinierten Wirkstoffe.

Die Anwendung der optimalen therapeutischen Dosis über die gesamte Therapiedauer ist jedoch essentiell für den Behandlungserfolg. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine längere medikamentöse Therapiedauer zu verbesserten Langzeit-Ergebnissen führt, da dadurch das Therapieansprechen verbessert, die verbleibende Rest-Tumorlast noch weiter abgesenkt und dadurch letztlich ein anhaltendes Therapieansprechen und eine langfristige Krankheitskontrolle erreicht werden (61-63). Tatsächlich scheint in der Kombinationstherapie Lenalidomid + Dexamethason nicht nur die kontinuierliche Therapie mit einem verbesserten Gesamtüberleben einherzugehen, gegenüber einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aus anderen Gründen als einem Krankheitsprogress (50,9 Monate vs. 35,0 Monate, $p = 0,0594$). Vielmehr war jeder weitere Zyklus dieser Therapie bereits mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert (HR = 0,921; 95 %-KI [0,886 – 0,957]; $p < 0,0001$) (63). Innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate sind Nebenwirkungen und dadurch bedingte Therapieabbrüche mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. Als prädiktive Faktoren für ein kürzeres Überleben erwiesen sich demnach in einer multivariaten Analyse ein fortgeschrittenes Alter (≥ 75 Jahre), Niereninsuffizienz, Auftreten schwerer Infektionen, kardialer oder gastrointestinaler Ereignisse und der Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (64). Dabei sind ältere Patienten besonders anfällig für unerwünschte Wirkungen und darauf zurückgeführte Therapieabbrüche (64, 65).

Es besteht demnach ein Bedarf an Therapien, die aufgrund ihrer Verträglichkeit über die gesamte Therapiedauer in der optimalen therapeutischen Dosierung angewendet werden können, unter weitestgehender Vermeidung von Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Aktuelle Daten aus der Versorgungsforschung zeigen eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, eine Zweitlinientherapie abzubrechen, wenn diese Bortezomib-basiert (adjustiertes HR: 1.40 [95 % KI: 1.11; 1.77] oder Carfilzomib-basiert (adjustiertes HR: 2.00 [95 % KI: 1.33; 3.03]; $p=0.001$) ist, im Vergleich zu oralen Lenalidomid-basierten Therapieregimen (66).

Sowohl für Lenalidomid als meistverwendetem Vertreter der IMiDe als auch für Bortezomib als meistverwendetem Proteasom-Inhibitor sind Dosisanpassungen beim Auftreten schwerer hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen erforderlich (42, 45). Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie sind bei einem Großteil der eingesetzten Wirkstoffe als Nebenwirkung bekannt, was auf die therapieassoziierte Myelosuppression zurückgeführt werden kann. Weiterhin sind Übelkeit und Fatigue häufige Nebenwirkungen vieler Myelom-Therapien. Die renale Elimination der IMiDe verursacht Verträglichkeitsprobleme, weshalb für niereninsuffiziente Patienten Dosisanpassungen erforderlich sein können. Ebenso besteht unter IMiD-Therapie ein erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien, Fatigue, Hautausschlag und Ödeme, deren Auftreten eine Dosisreduktion

erfordern können. Unter Therapie mit Glukokortikoiden besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, Infektionen und Ödembildung, zudem wirken sie diabetogen und fördern die Entstehung von Osteoporose (60).

Da Ixazomib als Add-On-Therapie zur Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason gegeben wird, ist nicht davon auszugehen, dass die Toxizität der Kombinationspartner durch die Hinzugabe von Ixazomib reduziert werden kann. Vor dem Hintergrund der unter Lenalidomid + Dexamethason bekannten Toxizität besteht der therapeutische Bedarf vielmehr darin, unter Ergänzung dieses Regimes mit Ixazomib als Proteasom-Inhibitor zu einer hochwirksamen Dreifach-Kombinationstherapie keine weitere oder überlappende Toxizität einzuführen.

Unter Bortezomib stellt die periphere Neuropathie eine wesentliche Nebenwirkung dar, wobei eine vorbestehende periphere Neuropathie sowie höhere kumulative intravenöse Bortezomib-Dosierungen als Risikofaktoren bekannt sind (60). Die Zugabe von Bortezomib zur Kombination Thalidomid + Dexamethason (Studie MMVAR/IFM 2005-04) führte zu einer massiven Zunahme der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen von 9 % auf 28 %. In dieser Studie stellte die periphere sensorische Neuropathie das klinisch bedeutsamste unerwünschte Ereignis dar, mit Grad ≥ 3 Ereignissen von 29 % mit Bortezomib-Zugabe vs. 12 % ohne Bortezomib-Zugabe. Thrombozytopenien waren unter Bortezomib-Gabe zwar ebenfalls erhöht (17 % vs. 7 %), jedoch waren diese vorübergehend und nicht mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen assoziiert (54).

Gegenüber Bortezomib ist Carfilzomib nicht mit peripherer Neuropathie assoziiert (60), geht jedoch mit einem erhöhten Risiko für kardiopulmonale unerwünschte Ereignisse einschließlich neu aufgetretener oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, verringerte Ejektionsfraktion), myokardialer Ischämie und Myokardinfarkt, teilweise mit Todesfolge, einher (40). Insbesondere Patienten mit kardialen Risikofaktoren wie antihypertensiver oder antidiabetischer Begleitmedikation, vorheriger Anthrazyklin-Exposition, bekannter oder vermuteter Amyloidose, Bestrahlung im Bereich der Brustwirbelsäule (67) oder einem Alter ≥ 60 Jahre vor Beginn der Carfilzomib-Therapie erfordern eine engmaschige Beobachtung und regelmäßige Untersuchungen der Patienten hinsichtlich ihrer Herz- und Lungenfunktion (22).

Ixazomib bedient den therapeutischen Bedarf, der innerhalb der Wirkstoffgruppe der Proteasom-Inhibitoren durch die Verträglichkeitsprobleme unter Bortezomib und Carfilzomib besteht. In der Monotherapie hat sich Ixazomib in der Phase-I/II-Studie C16005 bei unbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom als gut verträglich erwiesen (68). Die Hinzugabe von Ixazomib zur Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason erwies sich in der Phase-III-Zulassungsstudie C16010 als gut verträglich. Die Raten der Ereignisse \geq Grad 3 bzgl. peripherer Neuropathie, Thromboembolie und Neutropenie waren gegenüber Lenalidomid + Dexamethason nicht erhöht und es waren keine kardiovaskulären oder renalen Sicherheitssignale zu verzeichnen. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war ähnlich mit und ohne Zugabe von Ixazomib zur Kombination Lenalidomid + Dexamethason (53, 69).

III. Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf

Eine aktuelle Auswertung von Patientenakten zeigte die hohe Rate von Komorbiditäten der Patienten mit Multiplem Myelom auf (70). So hatte nahezu die Hälfte (48 %) der Patienten zu Beginn der Erstlinientherapie eine renale und/oder kardiovaskuläre Begleiterkrankung. Bei Beginn der Zweitlinientherapie wiesen bereits mehr als zwei Drittel (68 %) der Erkrankten entsprechende Komorbiditäten auf. In der Behandlungsrealität zeigte sich zudem, dass Patienten mit diesen Komorbiditäten ein kürzeres Progressionsfreies Überleben aufweisen, das bei Vorhandensein von renalen und/oder kardiovaskulären Einschränkungen statistische Signifikanz erreicht (HR: 1,54 [95 % KI 1,15; 2,08] $p=0,004$). Das Gesamtüberleben war sogar bei Vorhandensein ausschließlich renaler (HR: 1,58 [95 % KI 1,06; 2,35] $p=0,025$), oder kardiovaskulärer (HR: 1,81 [95 % KI 1,07; 3,06] $p=0,027$) sowie bei Vorliegen renaler und kardiovaskulärer Komorbidität signifikant reduziert (HR: 2,04 [95 % KI 1,36; 3,07] $p<0,0001$).

Ältere und schwache / gebrechliche Patienten

Die Behandlungserfolge der letzten Jahre lassen sich nicht auf alle Patientengruppen übertragen; so ist die Prognose für ältere (≥ 65 Jahre) oder gebrechliche Patienten mit Multiplem Myelom weiterhin schlecht (71). Dies liegt zu einem großen Teil daran, dass ältere und schwache/gebrechliche Patienten aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht mit den bisherigen Kombinationsregimen behandelt werden konnten. Daher werden typischerweise mildere Regime wie z. B. Thalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Cyclophosphamid und Dexamethason eingesetzt (22).

Das Alter ist zusätzlich von besonderer Relevanz, da bei einem Großteil der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Alter die Erstdiagnose Multiples Myelom gestellt wird (siehe Abschnitt 3.2.3). Innerhalb der älteren Patientenpopulation mit Multiplem Myelom besteht zudem eine beträchtliche Heterogenität - bedingt durch die enorme Diversität der Myelom-assoziierten Morbidität sowie durch stark unterschiedliche sonstige Komorbidität. Auch unter Patienten desselben Alters können die kognitiven und körperlichen Fähigkeiten in höchstem Maße unterschiedlich sein (71-75). Erst kürzlich wurde von der IMWG das Ergebnis einer Forschungsarbeit veröffentlicht, wonach das biologische Alter allein nicht ausreichen scheint, um die Disparitäten der Überlebenseaussichten älterer Myelom-Patienten zu erklären, sondern zusätzlich eine geriatrische Beurteilung basierend auf dem Alter, den Begleiterkrankungen, sowie der kognitiven und körperlichen Funktion erforderlich war (71).

Es besteht ein Bedarf an neuen Therapien, die für ältere und gebrechliche Patienten geeignet sind, indem sie eine verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit vereinen sowie eine einfache, komfortable Anwendung bei diesen Patienten ermöglichen (76). Für Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Ixazomib eignet sich aufgrund seiner Verträglichkeit als Kombinationskomponente auch für ältere und gebrechlichere Patienten. Auch die einfache Handhabung mittels einmal wöchentlicher oraler Einnahme kann eine längere Therapieadhärenz unterstützen und somit potenziell diesen therapeutischen Bedarf decken helfen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Im Verlauf des normalen Alterungsprozesses durchläuft die Niere einen strukturellen Veränderungsprozess, der in einer reduzierten Leistungsfähigkeit resultiert (77). Beim Multiplen Myelom stellt eine Verschlechterung der Nierenfunktion häufig den primären Schädigungsmechanismus der Erkrankung dar, 20-40 % der Patienten sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betroffen. Die Ursache hierfür liegt in dem hohen Serumspiegel abnormaler Proteine, die die Niere stark belasten und zur Niereninsuffizienz oder schwerem akutem Nierenversagen mit Dialysepflicht führen können (78). Um die Sicherheit von Ixazomib bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer moderaten Niereninsuffizienz zu untersuchen, wurden in die Studie C16010 deshalb auch Patienten mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR, > 30 ml/min) eingeschlossen.

Ebenfalls können medikamentöse Therapien die Nierenfunktion beeinträchtigen, die für das Multiple Myelom, assoziierte Begleiterkrankungen oder für andere Indikationen bei den oft älteren Patienten eingesetzt werden. Einige Wirkstoffklassen, darunter nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirksubstanzen (NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) zur Schmerzbehandlung, Antihypertensiva oder Antibiotika, bergen ein erhöhtes Risiko für nierenschädigende Nebenwirkungen. Durch die beim Multiplen Myelom zumeist vorliegende Multimorbidität und entsprechende Polypharmakotherapie erhöht sich das Risiko der Nierenschädigung bei älteren Patienten zusätzlich (79). Ein besonderes Gefahrenpotenzial geht von Chemotherapeutika und anderen antineoplastischen Therapien aus (80). Der therapeutische Bedarf besteht demnach darin, dass wirksame Therapien auch bei reduzierter Nierenfunktion in der therapeutischen Dosierung angewendet werden können, und dass das Risiko für eine nierenschädigende Nebenwirkung durch die Einführung neuer Wirkstoffe in eine Kombinationstherapie nicht erhöht wird.

Proteasom-Inhibitoren scheinen neben dem verbesserten Gesamtüberleben auch die renale Prognose verbessern zu können. Die Behandlung mit Bortezomib in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason führt zu einer rapiden Absenkung der Produktion freier Leichtketten und bietet somit der Niere die Möglichkeit zur Regeneration (78).

Unter der Dreifachkombination Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason wurde in der Studie C16010 bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine vergleichbare Wirksamkeit beobachtet wie in der gesamten Population, ohne Erhöhung der Nephrotoxizität. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird die reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen. Ixazomib ist nicht dialysierbar und kann deshalb ohne Berücksichtigung des Dialysezeitpunkts verabreicht werden. (53)

Ixazomib zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus und fügt der Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason keine substanzielle Toxizität hinzu. Auch Patienten mit besonderem therapeutischen Bedarf, darunter ältere Patienten oder solche

mit peripherer Neuropathie, vorbestehenden Herzerkrankungen oder reduzierter Nierenfunktion, können von der hochwirksamen oralen Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason profitieren.

IV. Erhalt eines selbstbestimmten Alltags für die Patienten durch Minimierung des Therapieaufwands

- *Es besteht ein medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien, welche die Lebensqualität der Patienten erhalten.*

Die Welt-Gesundheitsorganisation (WHO) definiert die Lebensqualität wie folgt: *„Quality of life is defined as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment”* (81). Lebensqualität beschreibt demnach das subjektive Erleben eines Menschen und schließt verschiedene Komponenten und Lebensbereiche ein, die durch verschiedene Parameter wie den Gesundheitsstatus, körperliche Symptome, den physischen Funktionsstatus, Lebenszufriedenheit, Glück, aber auch den Lebensstandard oder konkrete Maße wie den Zugang zu Bildung und Transportmöglichkeiten mit einschließen kann (82).

Für viele onkologische Patienten stellt die Krebs-Diagnose und die zugehörige Behandlung eine große Herausforderung dar, die durch zahlreiche psychologische Faktoren beeinflusst wird. Eine Einschränkung der Lebensqualität durch krankheitsspezifische Symptome eines Tumors wird oftmals in späteren Phasen der Krebserkrankung relevant, wenn ein Primärtumor beispielsweise gestreut hat, oder sich die Erkrankung in einem weit fortgeschrittenen Stadium befindet (82-84). In der Primärbehandlung stellt meist die Therapie eine gravierende Einschränkung für die Lebensqualität dar und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sind nicht selten. Die alleinige Reduktion der Therapie-Nebenwirkungen muss jedoch nicht immer mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehen. Das Auftreten, die Bewertung und die Interpretation von Nebenwirkungen können ebenso durch individuelle Faktoren wie beispielsweise Wissen, Behandlungserwartungen, Angst, Depression und Symptom-Amplifikation beeinflusst werden. Aber auch Umwelteinflüsse wie die Kommunikation mit medizinischem Personal können eine Rolle spielen (82, 85).

Der therapeutische Bedarf in Bezug auf die Lebensqualität besteht demnach zum einen darin, die Therapie-assoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität der Myelom-Patienten zu minimieren und die Zeiträume zu verlängern, in denen die Lebensqualität der Patienten aufgrund einer guten Krankheitskontrolle hoch ist. Ebenso besteht der therapeutische Bedarf hinsichtlich der Lebensqualität darin, die darüber hinausgehenden Aspekte der patientenindividuellen Lebensqualität durch eine geeignete Therapie positiv zu beeinflussen.

- *Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien, deren Gabe mit einem selbstbestimmten Patientenalltag vereinbar ist, mit dem Ziel einer einfach zu handhabenden, langanhaltenden medikamentösen Krankheitskontrolle.*

Auch die Art der Anwendung sowie der Medikationsplan können den Patientenalltag beeinträchtigen und bei einem dauerhaft hohen Therapieaufwand langfristig die Befürwortung einer Therapie durch den Patienten gefährden. Die parenterale Applikation kann eine logistische Herausforderung für den Patienten werden, wenn sich die Praxis oder das Krankenhaus nicht in unmittelbarer Wohnortnähe befinden. In ländlichen Gegenden mit einer geringen Dichte der spezialärztlichen Versorgung wird dies zusätzlich verstärkt. Zudem erfolgt die spezialfachärztliche Behandlung des Multiplen Myeloms als seltene Erkrankung oftmals in spezialisierten Behandlungszentren, weshalb lange An- und Abreisewege für die Patienten und ggf. deren Angehörige keine Ausnahme sind. Dabei werden die weitaus meisten systemischen Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms parenteral verabreicht, erfordern also die regelmäßige Anwesenheit des Patienten in einem ärztlichen Umfeld. Wirkstoffbezogen können je Infusion mehrstündige Praxisaufenthalte erforderlich werden, wenn umfangreiche Prä-Medikationen, Nachbeobachtungszeiten oder die Behandlung von Infusionsreaktionen anfallen.

Patienten, die von den regelmäßigen Praxisbesuchen zur Infusionsgabe profitieren, sind zum einen diejenigen, die eine geringe Eigenmotivation zur Therapie aufweisen und bei denen daher die Sicherstellung der Medikamentenverabreichung durch den Arzt besonders empfehlenswert ist, aber auch solche Patienten, für die der engmaschige Praxiskontakt eine willkommene soziale Interaktion darstellt.

Für gesundheitlich relativ fitte Patienten, die ein aktives Sozialleben führen, sowie für körperlich schwache Patienten können die ständigen Infusions-bedingten Arztbesuche hingegen zu einer großen Belastung werden. Für die fitten Patienten werden soziale Interaktionen (Familie, Verein, Freunde) durch den hohen Zeitaufwand erschwert bzw. unmöglich gemacht, was unter Umständen eine Belastung und Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann und was sich negativ auf die Befürwortung einer langfristig ausgelegten Therapie niederschlagen kann. Für eher gebrechliche Myelom-Patienten hingegen gehen der Zeitaufwand und die Reisetätigkeit, die mit der Therapie verbunden sind, mit einer starken körperlichen Anstrengung einher, was ebenso die Lebensqualität und Therapiemotivation beeinträchtigen kann. Nicht mehr fahrtüchtige Patienten bedürfen der Unterstützung durch ihre Angehörigen, was für die Patienten unangenehm sein und für die Angehörigen eine Belastung in persönlicher, beruflicher und finanzieller Hinsicht darstellen kann. Für berufstätige Patienten und Angehörige wird dies noch durch den finanziellen Aufwand durch An- und Abreise sowie Übernachtungskosten am Therapieort erschwert.

Jegliche De-Motivation der Patienten, z. B. durch sehr häufige, anstrengende und zeitaufwendige Praxisbesuche für Infusionen oder Injektionen, kann zum Patientenwunsch nach einer Therapiepause oder sogar zur Beendigung der medikamentösen Therapie führen. Wie schon zuvor ausgeführt wurde, führt ein frühzeitiger Therapieabbruch zu Lücken in der

notwendigen Kontinuität der Behandlung, die wiederum ein frühzeitiges Rezidiv bedingen können.

Bei Einführung eines Proteasom-Inhibitors in die oral anzuwendende Kombinationstherapie aus IMiD + Glukokortikoid besteht der therapeutische Bedarf hinsichtlich der Anwendung darin, den selbstbestimmten Patientenalltag, den die orale Anwendungsform sowohl des IMiDs als auch des Glukokortikoids ermöglicht, nicht durch Infusions-bedingte Arztbesuche zu beeinträchtigen.

Sowohl Bortezomib als auch Carfilzomib werden parenteral verabreicht. Konkret bedeutet das, dass die Patienten sich in den betreffenden Behandlungswochen jeweils zweimal in die Arztpraxis begeben müssen, um die Therapie zu erhalten - unter Umständen mit langer Anreise (40, 45).

Tabelle 3-5: Applikations- und Dosierungsschemata der Proteasom-Inhibitoren Ixazomib, Carfilzomib und Bortezomib

Wirkstoff	Ixazomib	Carfilzomib	Bortezomib
Applikation	p.o.	i.v.	i.v.
Dosierungsschema	An Tagen 1,8 und 15 eines 28 tägigen Zyklus	An Tagen 1,2, 8, 9 und 15, 16 eines 28 tägigen Zyklus	An Tagen 1,2, 8, 9, und 15, 16 eines 21 tägigen Zyklus
Dauer der Applikation je Verabreichung	0 Minuten	130 Minuten	60 Minuten
Arzt-/Klinikbesuche	Alle 4 Wochen	2 mal pro Woche	2 mal pro Woche
Minimale Anzahl Arzt-/Klinikbesuche pro Jahr (bei 13 Zyklen)	13	78	78
Für Therapie aufgewendete Zeit pro Jahr (in Stunden)	7,5 ^a	169	78

^aAnnahme: Dauer eines Arztbesuchs zur Neuverordnung von Ixazomib dauert 30 Minuten

Ixazomib wird in Form einer Hartkapsel einmal wöchentlich oral eingenommen (53). Da die Therapie durch den Patienten selbst zur Anwendung gebracht werden kann, sind neben den empfohlenen Kontrolluntersuchungen keine weiteren Arztbesuche zur Medikamenten-Infusion erforderlich. Damit wird trotz der Hinzugabe eines weiteren Wirkstoffs zur oralen Kombination Lenalidomid + Dexamethason der selbstbestimmte Alltag der Patienten in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms nicht durch einen Infusions-bedingten Therapieaufwand beeinträchtigt.

Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor und kann die orale Zweifach-Kombinationstherapie Lenalidomid + Dexamethason zu einer besser wirksamen und komplett oral anzuwendenden Dreifach-Kombinationstherapie ergänzen, ohne substanzuelle Toxizität in die Therapie einzubringen.

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. In der Europäischen Union beläuft sich die Prävalenz auf ca. 2,4 Fälle pro 10.000 Einwohner (86). Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 wird eine Erkrankung mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 pro 10.000 Personen zu den seltenen Leiden gezählt (87).

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wurde die von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) herausgegebene Auswertung herangezogen, die indikationsübergreifend als anerkannte Datenquelle gilt. Die Broschüre „Krebs in Deutschland“ wird regelmäßig aktualisiert und enthält robuste Schätzungen zu Häufigkeiten und Entwicklungen von Krebserkrankungen in Deutschland. Grundlage für die aktuellste verfügbare Auswertung aus dem Jahr 2015 bilden auf Landesebene erhobene Krebsregisterdaten für die Jahre 2011 und 2012, die für die gesamte Bundesrepublik vorliegen. Seit dem Jahr 2009 werden flächendeckend alle neu auftretenden Krebserkrankungen systematisch auf Basis eigener Ländergesetze erfasst. Bundesweit sind etwa 95 % der für 2012 geschätzten Erkrankungsfälle tatsächlich in den Registern erfasst worden. Durch die differenzierte Beschreibung der Inzidenz nach Krebsform, Alter, Geschlecht und weiteren Merkmalen ermöglichen die Daten epidemiologischer Krebsregister eine zuverlässige Beobachtung der zeitlichen Entwicklung und die Ableitung eines Trends für die nächsten Jahre.

Die Autoren berichten für das Multiple Myelom eine Inzidenz von 6.340 Fällen im Jahr 2012. Die 5-Jahresprävalenz wurde auf 18.900 Fälle geschätzt. Die geschätzten bundesweiten Neuerkrankungszahlen ergeben sich aus der Addition der gemeldeten Fälle in den regionalen Registern mit einem Erfassungsgrad von mindestens 90 % und den sich aus der Vollzähligkeitsschätzung ergebenden geschätzten Erwartungswerten für diejenigen Regionen, die für das jeweilige Jahr als möglicherweise noch nicht vollzählig eingeschätzt wurden. Da im aktuellen Bericht keine Gesamtprävalenz angegeben wurde, wird im Folgenden die 5-Jahresprävalenz herangezogen. Diese Kennzahl bezieht die zum 31.12.2012 noch lebenden Personen ein, die zwischen 2008 und 2012 neu an einem Multiplen Myelom erkrankt sind (1).

Ein fortgeschrittenes Alter gilt als Risikofaktor für das Multiple Myelom. Basis für die altersspezifische Inzidenz und Prävalenz in

Tabelle 3-6 bilden die aktuell verfügbaren epidemiologischen Maßzahlen aus dem Jahr 2012. Da der vorliegende Bericht keinen Aufschluss über die Verteilung der Inzidenz und Prävalenz über die Altersgruppen gibt, wurde eine Datenbankabfrage auf der Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut durchgeführt (Datenstand: 17.12.2015). Während die altersspezifische Inzidenz für das Erfassungsjahr 2012 abgefragt werden konnte, war die 5-Jahresprävalenz je Altersgruppe nur zum Stand 31.12.2011 verfügbar. Es wird angenommen, dass die relativen Anteile in den einzelnen Altersgruppen von 2011 bis 2012 weitgehend konstant blieben. Um die Häufigkeiten je Altersgruppe für das Jahr 2012 darzustellen, wurde daher die prozentuale Verteilung über die Altersgruppen basierend auf dem Datenstand aus 2011 berechnet und auf die 5-Jahresprävalanz für 2012 übertragen. Es zeigt sich, dass die Anzahl der Myelom-Patienten mit zunehmendem Alter ansteigt und in der achten Lebensdekade den höchsten Wert erreicht (88-90). Da eine Datenbankabfrage zur 5-Jahresprävalenz im Jahr 2012 nicht möglich war, wurde hierfür die RKI Veröffentlichung herangezogen (1).

Es ist darauf hinzuweisen, dass es bei Addition der altersspezifischen Fallzahlen gemäß Onlineabfrage zu geringen Abweichungen von den oben zitierten Gesamthäufigkeiten im RKI Bericht kommt.

Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz

	Alter					
Jahr	0-44	45-54	55-64	65-74	75+	Gesamt
Inzidenz						
2012 ^a	137	485	1.037	1.993	2.677	6.329
5-Jahres-Prävalenz						
2011 ^a	445	1.553	3.294	6.013	7.173	18.478
2012 [*]	445	1.588	3.369	6.150	7.337	18.900 ^b
Anteil der Alterskohorte	2,4%	8,4%	17,8%	32,5%	38,8%	100%
a: (88-90), b: (1) * Basierend auf relativer Verteilung der dokumentierten Fälle zum Stand 31.12.2011 gemäß Onlineabfrage						

Neben einem fortgeschrittenen Alter gilt auch das männliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten eines Multiplen Myeloms. Männer sind im Verhältnis 1,2 : 1 häufiger betroffen

als Frauen. Die geschlechtsspezifische Inzidenz und 5-Jahresprävalenz wurde im aktuellen RKI-Bericht für das Jahr 2012 wie folgt angegeben.

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012

Geschlecht	Männlich	Weiblich	Gesamt
Inzidenz	3.490	2.850	6.340
5-Jahresprävalenz	10.500	8.400	18.900

(1)

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

Die folgenden Berechnungen zur 5-Jahres Prognose der Inzidenz und Prävalenz basieren auf den in der gemeinsamen Veröffentlichung GEKID und des ZfKD im RKI geschätzten Häufigkeiten für das Jahr 2012 sowie dem prognostizierten Wert für das Jahr 2016. Die Prognose der Inzidenz für das Jahr 2016 belief sich im aktuellen RKI-Bericht auf 6.800 Fälle. Wie in der Veröffentlichung beschrieben, wurde die Prognose nach Ermittlung linearer Trends der geschätzten alters-, geschlechts- und lokalisationspezifischen Erkrankungsraten für Deutschland über die vergangenen zehn Jahre getroffen. Unter Berücksichtigung aktueller Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes schrieben die Autoren des Berichts diese Trends bis ins Jahr 2016 fort (1).

Die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2012 und die Prognose für das Jahr 2016 werden als Berechnungsgrundlage herangezogen, um eine mögliche Entwicklung der Inzidenz des Multiplen Myeloms in den Jahren 2017 bis 2022 darzustellen. Dazu wurde die vom RKI angesetzte Wachstumsrate von 115 Neuerkrankten pro Jahr $((6.800 - 6.340) / 4 \text{ Jahre} = 115)$ für die nächsten Jahre linear fortgeschrieben. Bei Annahme konstanter Steigerungen über die gesamte Beobachtungszeit ergibt sich für die Schätzung der Inzidenz die folgende Formel:

$$\text{Inzidenz}_{\text{Jahr}_x} = 115 * (\text{Jahr}_x - 2012) + 6.340$$

Die prognostizierten jährlichen Inzidenzen für die kommenden fünf Jahre werden in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Prognose der Entwicklung der Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz	6.340*	6.455	6.570	6.685	6.800*	6.915	7.030	7.145	7.260	7.375	7.490

* (1)

Im aktuellen RKI Bericht wurde keine Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 abgebildet. Zur Berechnung der Prävalenzprognose wurde das Verhältnis von Inzidenz und 5-Jahresprävalenz betrachtet, das für das Jahr 2012 einem Faktor von 1 : 2,98 entspricht ($18.900/6.340 = 2,98$). Unter der Annahme, dass die jährliche Zunahme von Inzidenz und Prävalenz in den folgenden Jahren diesem Verhältnis entsprechen, ergibt sich eine jährliche Steigerung der Prävalenz um 343 Erkrankte ($2,98 \times 115 = 343$).

Aufgrund der wachsenden älteren Bevölkerung einerseits und steigender Überlebensraten durch den medizinischen Fortschritt andererseits, handelt es sich bei dieser Annahme tendenziell um eine Unterschätzung der Prävalenz. Daher wird die Prävalenzsteigerung, unter Annahme desselben Inzidenz-Prävalenz-Verhältnisses wie im Jahr 2012, als untere Unsicherheitsgrenze der Prävalenzprognose herangezogen.

Basierend auf der obigen Formel zur Berechnung der Inzidenz, ergibt sich folgende Formel zur Berechnung einer Untergrenze der Prävalenz:

$$\text{Prävalenz}_{\text{Untergrenze Jahr}_x} = 343 * (\text{Jahr}_x - 2012) + 18.900$$

Beachtet man, dass die Patienten durch den medizinischen Fortschritt länger mit der Krankheit leben, bevor sie daran versterben, so kann man von einem stärkeren jährlichen Wachstum der Prävalenz ausgehen. Um den stärkeren Anstieg abzubilden, wurde die Obergrenze der Prävalenz unter Berücksichtigung der durch das RKI dokumentierten 5-Jahresprävalenzen aus den Jahren 2004 bis 2012 berechnet. Dazu wurde eine Datenbankabfrage auf der Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut durchgeführt (Datenstand: 17.12.2015) (90). Diese ergab eine 5-Jahresprävalenz von 15.201 für das Jahr 2004. Die 5-Jahresprävalenz für das Erfassungsjahr 2012 konnte der aktuellsten RKI-Publikation „Krebs in Deutschland“ entnommen werden und betrug 18.900 (1). Bei Betrachtung des jährlichen Anstiegs der 5-Jahresprävalenz in den Jahren 2004 bis 2012 ergibt sich ein mittlerer jährlicher Anstieg um 462 Patienten ($(18.900 - 15.201)/8$).

Für die Berechnung der Obergrenze der Prävalenz für die Jahre ab 2012 gilt somit:

$$\text{Prävalenz}_{\text{Obergrenze Jahr}_x} = 462 * (\text{Jahr}_x - 2012) + 18.900$$

Tabelle 3-9: Prognose der Entwicklung der Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Untere Unsicherheitsspanne											
	18.900*	19.243	19.586	19.929	20.272	20.615	20.958	21.301	21.644	21.987	22.330
Punktschätzer (Mittelwert aus Ober- und Untergrenze)											
	18.900	19.303	19.705	20.108	20.510	20.913	21.315	21.718	22.120	22.523	22.925
Obere Unsicherheitsspanne											
	18.900*	19.362	19.824	20.286	20.748	21.210	21.672	22.134	22.596	23.058	23.520

(1, 91, 92)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-10: 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)
<i>Ixazomib</i> (<i>NINLARO</i> [®])	6.715 (5.395 – 8.035)	5.850 (4.700 – 7.000)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Ixazomib liegen keine öffentlich verfügbaren Daten vor. Aufgrund der Schwierigkeit, valide epidemiologische Daten für dieses Anwendungsgebiet zu erhalten, erfolgt die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung der in den G-BA Beschlüssen zu Carfilzomib und Elotuzumab übereinstimmend genannten Patientenzahlen. Es kann angenommen werden, dass der G-BA im Sinne eines konsistenten Vorgehens die darin ausgewiesene Zahl von 4.700 - 7.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation auch im Bewertungsverfahren bzgl. Ixazomib zugrunde gelegt wird (93, 94).

Für die Berechnung der Patientenzahl für die gesamte Zielpopulation von Ixazomib wird die GKV-Population mit dem GKV-Versicherungsanteil ins Verhältnis gesetzt. Gemäß den aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit betrug die Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2015 70.728.000. Laut vorläufigen Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 beziffert das Statistische Bundesamt die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2014 auf 81.197.537 (95). Somit ergibt sich ein Anteil von GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,12 % ($70.728.000 / 81.197.537$) (96). Unter Anwendung dieses GKV-Versicherungsanteils beträgt die Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation von Ixazomib in Deutschland 6.715 Patienten (Spanne 5.395 – 8.035).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
<i>Ixazomib</i> (NINLARO®)	Alle Patienten	Beträchtlich	5.850 (4.700 – 7.000)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 und wird in Abschnitt 3.2.4 erläutert. Diese Angaben beziehen sich auf die gesamte GKV-Zielpopulation, also alle Patienten, die für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Frage kommen. Der zu erwartende Versorgungsanteil der mit Ixazomib behandelten Patienten liegt jedoch deutlich unter dieser Populationsgröße, worauf im Weiteren in Abschnitt 3.3.6 eingegangen wird.

Entsprechend der detaillierten Darstellung in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4, ergibt sich in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

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.

Die Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) erfolgte basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ixazomib laut Fachinformation anhand einer orientierenden manuellen Literaturrecherche.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2.2 zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine manuelle Leitlinienrecherche mit einer darauf aufbauenden Literatursuche durchgeführt.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2.3 wurde auf die 8. bis 10. Ausgabe der Broschüre „Krebs in Deutschland“ zurückgegriffen, die von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V und dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut herausgegeben wird. Zur Abbildung der altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz wurde ergänzend eine Onlineabfrage auf der Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut durchgeführt.

Es lagen keine publizierten epidemiologischen Daten zur Anzahl der Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet vor. Für die Angabe der Größe der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurden frühere Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet gesichtet und die Beschlüsse des G-BA zu den Wirkstoffen Carfilzomib (Beschluss vom 2. Juni 2016) und Elotuzumab (Beschluss vom 1. Dezember 2016) herangezogen.

Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ixazomib wurden die aktuellsten Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit sowie die Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts herangezogen.

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. RKI. Krebs in Deutschland - 2011/2012. 2015. 05.12.2016. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/krebs in deutschland_inhalt.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html).
2. Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk stratification in multiple myeloma, part 1: characterization of high-risk disease. *Risk*. 2013.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Multiples Myelom. onkopedia leitlinien [Internet]. 2013. 15.12.2016. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
4. Pawlyn C, Davies F, Morgan G. Myeloma. In: Kerr J, Haller D, van de Velde C, Baumann M, editors. *Oxford Textbook of Oncology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 782-807.
5. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of Multiple Myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;blood-2016-01-631200.
6. American Cancer Society. Multiple Myeloma. 2016. 08.03.2016. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/index>.
7. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and costeffectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. 2011.
8. Durie B. Multiple Myeloma Cancer of the Bone Marrow. 2011.
9. Engels EA, Clarke CA, Pfeiffer RM, Lynch CF, Weisenburger DD, Gibson TM, et al. Plasma cell neoplasms in U.S. solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(6):1523-32.
10. Frank C, Fallah M, Ji J, Sundquist J, Hemminki K. The population impact of familial cancer, a major cause of cancer. *International Journal of Cancer*. 2014;134(8):1899-906.
11. Perrotta C, Staines A, Codd M, Kleefeld S, Crowley D, A TM, et al. Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *Journal of occupational medicine and toxicology*. 2012;7(1):25.
12. Shen K, Xu G, Wu Q, Zhou D, Li J. Risk of Multiple Myeloma in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91461.
13. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009;52(5):611-22.
14. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer*. 2011;47(11):1606-15.
15. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335-48.
16. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(10):e365.
17. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(25):2582-90.

18. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362-9.
19. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):564-9.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
21. Chanan-Khan AA, Giral S. Importance of Achieving a Complete Response in Multiple Myeloma, and the Impact of Novel Agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2612-24.
22. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(1):42-54.
23. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(7):867-74.
24. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: From biology to treatment. *European journal of haematology*. 2015;95(1):16-26.
25. IMWG. International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma 2015. Available from: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/>.
26. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011;117(11):3025-31.
27. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of Pre- and Post-Transplantation Responses on Outcome of Patients With Multiple Myeloma: Sequential Improvement of Response and Achievement of Complete Response Are Associated With Longer Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5775-82.
28. Martínez-López J, Blade J, Mateos M-V, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(3):529-34.
29. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3059-68.
30. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92(10):1399-406.
31. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
32. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-5.
33. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016.

34. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
35. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
36. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2009;23(1):3-9.
37. Moreau P, Minvielle S. Multiple myeloma: so much progress, but so many unsolved questions. *Haematologica*. 2013;98(4):487-9.
38. Roy V, Greipp PR. Staging of Multiple Myeloma. In: Gertz M, Rajkumar SV, editors. *Multiple Myeloma*: Springer New York; 2014. p. 47-53.
39. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Perez WS, Bashey A, To LB, et al. Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system[quest] A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009;23(8):1528-34.
40. AMGEN. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
41. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
42. Celgene. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
43. Celgene. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
44. Janssen. Fachinformation Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015. 2015. Available from: www.fachinfo.de.
45. Janssen. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Januar 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
46. Janssen. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016. 2016.
47. Novartis Pharma. Fachinformation Farydak® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016.
48. ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg / 8 mg Tabletten. Stand: Juli 2015. 2015. Available from: www.fachinfo.de.
49. MERCK. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand: Juli 2015. 2015. Available from: www.fachinfo.de.
50. mundipharma. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2014. 2014. Available from: www.fachinfo.de.
51. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Multiple Myeloma - Version 3.2017 - November 28, 2016. 2016. 29.11.2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
52. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *American Journal of Hematology*. 2016;91(1):90-100.
53. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.

54. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.
55. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
56. Durie BG, Moreau P, Sonneveld P, Morgan GJ, Lahuerta JJ, Beksac M, et al., editors. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2012.
57. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosiñol L, Sonneveld P, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2008;143(1):46-53.
58. Lonial S, Anderson K. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):258-68.
59. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma - Supplementary Material. 2015.
60. Colson K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(5):1431-45.
61. Mateos M-V, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *ASH Education Program Book*. 2013;2013(1):488-95.
62. Palumbo A, Niesvizky R. Sustained disease control in transplant-ineligible patients: the role of continuous therapy. *Leukemia research*. 2012;36:S19-S26.
63. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, Rajkumar SV, Siegel D, Bravo M-L, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11(1):38-43.
64. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-7.
65. Wildes TM, Rosko A, Tuchman SA. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(24):2531-40.
66. Romanus D, Raju A, Yong C, Seal B, Farrelly E, Noga S, et al. Duration of Therapy in US Patients Treated for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Real-World. *European Hematology Association 21st Congress*; Copenhagen; 2016.
67. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma—analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *European journal of haematology*. 2015.
68. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(13):1503-12.

69. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1621-34.
70. Yong C, Seal B, Farrelly E, Romanus D, Jhaveri M, Noga S, et al. Practice Patterns and Outcomes in US Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Comorbid Renal Dysfunction and/or Cardiovascular Disease. *European Hematology Association 21st Congress; Copenhagen; 2016*.
71. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-74.
72. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):269-77.
73. Kumar S, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.
74. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Bäckström B, Carlson K, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *British journal of haematology*. 2006;133(4):389-96.
75. Siegel D, Desikan K, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N, et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood*. 1999;93(1):51-4.
76. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(33):3921-9.
77. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(9):15358-76.
78. Dolloff NG, Talamo G. Targeted Therapy of Multiple Myeloma. In: El-Deiry WS, editor. *Impact of Genetic Targets on Cancer Therapy*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 197-221.
79. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014;7:457.
80. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1713-21.
81. WHOQoL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of life Research*. 1993;2(2):153-9.
82. Blanckenburg APv. *Lebensqualität in der Onkologie: Die Rolle von Behandlungserwartungen und Lebenszielen*. 2015.
83. Cramarossa G, Chow E, Zhang L, Bedard G, Zeng L, Sahgal A, et al. Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(6):1709-16.
84. Zimmermann C, Burman D, Swami N, Krzyzanowska MK, Leigh N, Moore M, et al. Determinants of quality of life in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(5):621-9.
85. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *Journal of Nursing Scholarship*. 2005;37(4):336-42.
86. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - 2,2'-[2-[(1R)-1-[[[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl]amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-

- diyl}diacetic acid for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/635488/2011 Rev2 [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
87. EU. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES - vom 16. Dezember 1999 - über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1460553489967&uri=CELEX:32000R0141>.
88. Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0-44. Jahre: 2012. Datenstand: 17.12.2015 2016 [29.11.2016]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
89. Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0-85. Jahre: 2012. Datenstand: 17.12.2015. 2016. (14.11.2016). Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
90. Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0-75+. Jahre: 2004. Datenstand: 17.12.2015. 2016. (14.11.2016). Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
91. RKI. Krebs in Deutschland - 2007/2008. 2012. 05.12.2016. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?blob=publicationFile>.
92. RKI. Krebs in Deutschland - 2009/2010. 2013. 05.12.2016. Available from: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib vom 2. Juni 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab Vom 1. Dezember 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232.pdf.
95. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsforschung auf Grundlage des Zensus 2011. 2014. 2015.
96. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2016. 2016. Available from: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	4 mg oral 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	Bis zu 13 Zyklen	3 x 1 Tag
Kombinationspartner:				
Lenalidomid*		25 mg oral 1 x täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus	Bis zu 13 Zyklen	21 Tage
Dexamethason*		40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	Bis zu 13 Zyklen	4 x 1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich				
<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>				
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht				
Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-12 und dargestellten Angaben zur Dosierung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurden der Fachinformation für Ixazomib entnommen. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe auch Abschnitt 3.2) (1).

Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid beträgt 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 und von Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus (Tabelle 3-13).

Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (1).

Tabelle 3-13: Dosierung der Dreifachkombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason innerhalb eines Therapiezyklus

28-tägiger Behandlungszyklus (entspricht einem 4-wöchentlichen Zyklus)								
	Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4	
	Tag 1	Tage 2-7	Tag 8	Tage 9-14	Tag 15	Tage 16-21	Tag 22	Tage 23-28
Ixazomib	1x		1x		1x			
Lenalidomid	1x täglich		1x täglich		1x täglich			
Dexamethason	1x		1x		1x		1x	
Quelle: (1)								

Der nachfolgenden Berechnung der Therapiekosten wird die Behandlung über Therapiezyklen in der Dauer eines Therapiejahres zugrunde gelegt. Innerhalb eines Kalenderjahres können Patienten mit maximal 13 Therapiezyklen Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden (365 Tage pro Jahr geteilt durch 28-Tage-Zyklus). Für alle vorliegenden Berechnungen wird eine kaufmännische Rundung angewendet, das bedeutet in diesem speziellen Fall, dass 13,04 Zyklen auf 13 Zyklen abgerundet wurde. Patienten erhalten eine Startdosis von 4 mg Ixazomib, welches sie oral einmal pro Woche an den Tagen 1, 8 und 15 des 28-Tage-Zyklus einnehmen. Ein Patient erhält demnach eine Gesamtdosis von 12 mg Ixazomib je Therapiezyklus. Lenalidomid wird mit einer Startdosis von 25 mg täglich an den ersten 21 Tagen (entsprechen 525 mg pro Zyklus) und Dexamethason wird mit einer Dosis von 40 mg einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 (entsprechen 160 mg pro Zyklus) des 28-Tage-Zyklus oral eingenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	4 mg oral 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	Bis zu 39
Kombinationspartner:			
Lenalidomid*		25 mg oral 1 x täglich an 21 Tagen eines 28- Tage-Zyklus	Bis zu 273
Dexamethason*		40 mg oral 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	Bis zu 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich			
<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>			
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht			
Quelle: (1)			

Die jährlichen Behandlungstage von Ixazomib ergeben sich aus der Multiplikation der Therapietage je Zyklus mit 13 Zyklen pro Jahr (3 Tage x maximal 13 Zyklen = bis zu 39 Behandlungstage für Ixazomib pro Jahr).

Für Lenalidomid und Dexamethason ergeben sich unter Anwendung derselben Rechenschritte aus den Behandlungsschemata der Fachinformation: maximal 273 Behandlungstage pro Jahr mit Lenalidomid (21 Tage x maximal 13 Zyklen = 273 Behandlungstage) und bis zu 52 Behandlungstage pro Jahr mit Dexamethason (4 Tage x maximal 13 Zyklen = 52 Behandlungstage).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixazomib ^a	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Bis zu 39	4 mg	Max. 156 mg (Eine DDD ist von der WHO und dem ATC Index des WIdO noch nicht festgelegt worden, die o.g. Angaben wurden auf Grundlage der Dosisempfehlung der Ixazomib Fachinformation zu 0,43 mg DDD pro Tag errechnet)
Kombinationspartner:				
Lenalidomid ^a		Bis zu 273 ^b	25 mg	Max. 6.825 mg (682,5 DDD pro Tag à 10 mg, entsprechend dem ATC Index des WIdO)
Dexamethason ^a		Bis zu 52 ^c	40 mg	Max. 2.080 mg (1.387 DDD à 1,5 mg, entsprechend dem ATC Index des WIdO)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich				
a: Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht; 3 Behandlungstage x bis zu 13 Behandlungszyklen b: 21 Behandlungstage x bis zu 13 Behandlungszyklen c: 4 Behandlungstage x bis zu 13 Behandlungszyklen Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich

sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Ixazomib bestand noch keine Ausweisung zur *Defined Daily Dose* (DDD) basierend auf den WHO-Kriterien. Für Deutschland kann man in manchen Fällen unabhängig der Daten der WHO Informationen zu den DDD für Wirkstoffe in der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO): „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ finden (2). Eine Ausweisung der DDD für Ixazomib erfolgte in dieser Publikation bisher nicht.

Um dennoch eine Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der täglich einzunehmenden Ixazomib-Dosis geben zu können, wurde die DDD gemäß den Angaben der Ixazomib-Fachinformation und unter Beachtung der Methodik der ATC-Klassifikation wie folgt ermittelt (1, 3):

$$\frac{(4 \text{ mg je Gabe} * 39 \text{ Behandlungstage pro Jahr})}{365 \text{ Tage}} = 0,4274 \text{ mg Ixazomib pro Tag}$$

Aus der oben dargestellten Formel errechnet sich für die Behandlung mit Ixazomib, nach Anwendung der kaufmännischen Rundung auf zwei Nachkommastellen, eine DDD in Höhe von 0,43 mg.

Für Lenalidomid ist im ATC-Index der WiDO eine DDD in Höhe von 10 mg angegeben. Die gemäß Lenalidomid Fachinformation empfohlene Dosis von 25 mg pro Gabe weicht deutlich von den Angaben im ATC-Index ab. Für Dexamethason werden abhängig von der vorliegenden Indikation sowie der angewendeten Kombinationstherapie unterschiedliche DDD im „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ genannt. Für eine systemische Anwendung wird für Dexamethason eine DDD von 1,5 mg Dexamethason ausgewiesen, die ebenfalls wesentlich von der empfohlenen Dosis von 40 mg pro Gabe im Rahmen der Ixazomib-Therapie abweicht (2).

Um den Jahresverbrauch für die Kombinationspräparate Lenalidomid und Dexamethason zu berechnen, wurde demnach nicht auf die jeweilige DDD gemäß WiDO abgestellt, sondern die Angaben zum Behandlungsmodus gemäß der Fachinformation von Ixazomib herangezogen (vgl. Tabelle 3-12). Für Lenalidomid ergibt sich durch Multiplikation von maximal 273 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr mit 25 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch von 6.825 mg Lenalidomid. Für Dexamethason ergibt sich ein Jahresverbrauch von bis zu 2.080 mg bei Multiplikation der maximal 52 Behandlungstage mit 40 mg pro Gabe.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixazomib*	4 mg Hartkapseln (3 Stück): 9.985,49	9.416,72
	3 mg Hartkapseln (3 Stück): 9.985,49	9.416,72
	2,3 mg Hartkapseln (3 Stück): 9.985,49	9.416,72
Kombinationspartner:		
Lenalidomid	25 mg Hartkapseln (21 Stück): 7.912,21	7.459,15
Dexamethason	8 mg, Tabletten, N3 (100 Tabletten): 123,07	121,30
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich		
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht		

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

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Kosten pro Packung für Lenalidomid und Dexamethason entsprechen dem Stand der Lauer-Fischer-Taxe vom 01.12.2016.

Um die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels zu berechnen, wurde der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Ixazomib (NINLARO®) in Höhe von 9.985,49 € pro

Packung à drei Hartkapseln herangezogen. Für die GKV fallen pro Packung Kosten in Höhe von 9.416,72 € an.

Dem Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in Höhe von 8.100,00 € pro Packung werden folgende Großhandelszuschläge angerechnet:

- Variabler Großhandels-Zuschlag: 3,15 % [maximal jedoch 37,80 €]
- Fixer Großhandels-Zuschlag: 0,70 €

Daraus ergibt sich ein Apothekeneinkaufspreis (AEP) in Höhe von 8.138,50 € je Packung à drei Hartkapseln Ixazomib. Diesem Preis werden wiederum weitere Zuschläge angerechnet:

- Variabler Apotheken-Zuschlag: 3,00 %
- Fixer Apotheken-Zuschlag: 8,51 €

Der AVP für eine Packung NINLARO® inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.) beläuft sich somit auf 9.985,49 € Seit 2014 wird in Deutschland auf verschreibungspflichtige Arzneimittel nach §130a Abs. 1a SGB V ein Herstellerrabatt in Höhe von 7 % gewährt. Darüber hinaus erhalten Apotheken einen gesetzlich vorgegebenen pauschalen Apothekenrabatt von 1,77 €

Unter Einhaltung der oben genannten Zu- und Abschläge sowie nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, liegt der Preis für eine Packung à drei Hartkapseln Ixazomib für die GKV bei 9.416,72 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die

zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Für Ixazomib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an, die nicht auch für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason erforderlich sind ^{*,#}		
Kombinationspartner: Lenalidomid Dexamethason		Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr [EBM 13492]*		
		Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 32122]	19 [#]	19 [#]
		Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest [EBM 01900]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 06211] Augenärztliche Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr [EBM 06212]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt /-ärzte	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4		

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
		<p>[EBM 06225]</p> <p>Behandlung florider Hämoblastosen entsprechen § 1 Abs. 2 d und e gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Verordnung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“</p> <p>[GOP 86510]</p>	<p>0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)</p>	<p>4</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich				
<p>* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht</p> <p># Es werden insgesamt 13 Blutbilder im Rahmen der Ixazomib Therapie benötigt, da diese bereits für die Therapie mit Lenalidomid, in der 19 Blutbilder benötigt werden, durchgeführt wurden, können sie nicht erneut abgerechnet werden.</p> <p>Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GOP: Gebührenordnungsposition</p>				

Tabelle 3-18: Übersicht über die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund der Dreifachkombination von Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason

Bezeichnung der GKV-Leistung	Laut Fachinformation notwendig für		
	Ixazomib	Lenalidomid	Dexamethason
Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491]	Ja	Ja	Ja
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 13492]	Ja	Ja	Ja
Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	Ja	Ja	Ja
Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 13500]	Ja	Ja	-
Augenärztliche Grundpauschale 6. – 59. Lebensjahr [EBM 06211]	-	-	Ja
Augenärztliche Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr [EBM 06212]	-	-	Ja
Zuschlag für die Behandlung durch einen konservativ tätigen Augenarzt [EBM 06225]	-	-	Ja
Behandlung florider Hämoblastosen „Onkologie-Vereinbarung“ [GOP 86510]	Ja	Ja	Ja
Quelle: (1, 4, 5)			

Die Tabelle 3-18 gibt eine kurze und übersichtliche Darstellung der für die Behandlung von Patienten der Zielpopulation mit der vorliegenden Dreifachkombination bestehend aus Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason. Die einzelnen abrechenbaren Positionen werden in diesem Abschnitt ausführlich erläutert.

Gemäß der Fachinformation zu Ixazomib werden als Begleitmedikation eine virustatische Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung sowie eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Da in diesem Zusammenhang auf patientenindividuelle Entscheidungsfaktoren hingewiesen wird, ohne Nennung konkreter Wirkstoffe und Dosierungsschemata für den prophylaktischen Einsatz, wird an dieser Stelle von einer allgemeingültigen Kostendarstellung für diese möglichen Begleitmedikationen abgesehen.

Durch die Ergänzung von Ixazomib zu der sich bereits in der Anwendung befindenden Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen benötigt, die nicht bereits durch die Einnahme und Verlaufskontrolle der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason erforderlich sind.

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

Die Honoraransprüche von Vertragsärzten für erbrachte Leistungen werden in der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) festgelegt und sind im SGB V geregelt. Diese vertragsärztlichen Leistungen sind im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit einem Punktwert, dem dazugehörigen Preis und der Häufigkeit der Abrechnung je Quartal angegeben (6). Laut § 87a Abs. 2 SGB V und § 87a Abs. 2e SGB V wird bis zum 31. Oktober jedes Jahres ein bundeseinheitlicher Orientierungswert für diesen Punktwert von der KV, den Ersatzkassen und der Landesverbänden der Krankenkassen festgelegt. Maßnahmen der Begrenzung von vertragsärztlichen Leistungsmengen und Budgetierung der ausgezahlten Honorare beschränken die ärztliche Vergütung.

Zusätzliche, gesonderte Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und den Vertragsärzten sind für die Vergütung und zur Durchführung onkologischer Behandlungen möglich und finden sich in der bundesweit geltenden „Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ in Anlage 7 des Bundesmantelvertrag Ärzte (BMV-Ä) (7). Die darin geltenden Vereinbarungen nach § 9 wurden vom GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 1. Juli 2009 getroffen.

Im ambulanten Bereich sollen die durch die onkologische Behandlung entstandenen (Mehr-) Kosten von onkologisch qualifizierten Ärzten gesondert vergütet werden. Diese mit den höheren Aufwendungen im Zusammenhang stehenden Leistungen sind in § 9 Satz 2 der „Onkologie-Vereinbarung“ als Anlage 7 zum BMV-Ä gelistet und weisen gesonderte Vergütungen „zur Erstattung des besonderen Aufwandes, welcher durch die onkologische Betreuung der Patienten nach Maßgabe dieser Vereinbarung anfällt,[...]“ auf (7). Die „Onkologie-Vereinbarung“ regelt jedoch nur die Gebührenordnungsposition (GOP) der abrechenbaren Leistungen und entsprechenden Abrechnungsvoraussetzungen, ohne jedoch genaue Angaben zu den Vergütungen zu geben. Die Vereinbarung zur Vergütung wird auf regionaler Ebene zwischen den einzeln zuständigen Kassenärztlichen Vereinigungen und den Landesverbänden der korrespondierenden Krankenkassen als „Onkologie-Zusatzvereinbarung“ vereinbart und kann in jedem KV-Bezirk unterschiedlich hohe Vergütungen für identische Leistungen aufweisen.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die zusätzliche Gabe von Ixazomib zur Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verursacht keine darüber hinausgehenden Kosten durch zusätzliche GKV-Leistungen, da im Rahmen der Zweifachtherapie mit Lenalidomid und Dexamethason alle notwendigen Leistungen bereits erbracht werden.

Nachfolgend werden die im Rahmen der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Therapie und Verlaufskontrolle beschrieben (1, 6, 7). Die Angaben wurden den jeweiligen Fachinformationen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason entnommen. Die entstehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro

Jahr basieren auf einer maximalen Therapiedauer von 13 Zyklen à 28 Tagen (siehe Angaben Abschnitt 3.3.1).

1. Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr und Grundpauschale ab 60. Lebensjahr

Die Grundpauschalen für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum 59. Lebensjahr [EBM 13491] und für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahr [EBM 13492] sind für die Therapie mit Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason notwendig. In der Grundpauschale ist der persönliche Arzt-Patientenkontakt als obligater Leistungsinhalt festgehalten. Die Grundpauschale ist nur je Behandlungsfall abzurechnen sind. Gemäß § 21 Abs. 1 BMV-Ä bzw. § 25 Abs. 1 EKV ist ein Behandlungsfall demnach definiert als “die Behandlung desselben Versicherten durch dieselbe Arztpraxis in einem Kalendervierteljahr zulasten derselben Krankenkasse“. Somit beträgt die Anzahl der abrechenbaren GKV-Leistungen pro Jahr jeweils vier. Geteilt durch 13 Behandlungszyklen pro Jahr zu jeweils 28 Tagen entsprechen diese jeweils 0,31 abrechenbaren GKV-Leistungen pro Therapiezyklus (1, 4-6).

2. Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung

Die Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung enthält als obligaten Leistungsinhalt die Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung sowie die Erstellung eines krankheitsspezifischen Therapiekonzeptes unter Berücksichtigung individueller Faktoren. Diese Definition spiegelt die hämatologischen Routineuntersuchungen wider, wie sie auch im Rahmen einer Behandlung mit der Dreifachkombination durchgeführt werden. Da EBM-Ziffer 13500 zudem keinen Abrechnungsausschluss gegenüber den EBM-Ziffern 13491 und 13492 aufweist, kann die Zusatzpauschale ebenso wie die Grundpauschale abgerechnet werden. Auch in Bezug auf die Zusatzpauschale ist zu berücksichtigen, dass diese jeweils nur je Behandlungsfall abzurechnen ist (6).

Die oben ausgewiesene Grundpauschale enthält den persönlichen Arzt-/Patientenkontakt als fakultativen Leistungsinhalt. Somit kann sowohl die Grundpauschale als auch der Zuschlag durch den behandelnden Arzt abgerechnet werden.

3. Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Die GKV-Leistung „*Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren*“ [EBM 32122] beinhaltet als obligaten Leistungsinhalt die Untersuchung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung und der mechanisierten Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten. Die Überwachung der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen gemäß Ixazomib-Fachinformation wird im Rahmen des kompletten Blutbildes gewährleistet. Diese Untersuchung soll vor jedem Therapiezyklus durchgeführt werden, wird in den ersten drei Monaten der Therapie jedoch häufiger empfohlen, um dadurch frühzeitig eine

Thrombozytopenie aufzudecken und behandeln zu können. Mit dieser Annahme ergeben sich 13 durchgeführte Blutbilder in einem Therapiejahr (1, 6).

Gemäß Lenalidomid Fachinformation wird im Rahmen der Früherkennung von Neutropenien und Thrombozytopenien folgendes empfohlen: *„Zur Überwachung von Zytopenien muss unmittelbar vor Behandlungsbeginn, wöchentlich während der ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid und danach monatlich ein großes Blutbild, einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, erstellt werden“*. Diese Leistung findet sich in der EBM-Ziffer 32122 wieder und wird insgesamt 19 Mal als mechanisierter, vollständiger Blutstatus innerhalb eines Jahres durchgeführt (5, 6).

Es wird demnach eine Gesamtzahl von 19 Blutbildern für die Behandlung mit der Dreifachkombination aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason innerhalb eines Therapiejahres benötigt.

4. Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest ist gemäß Fachinformation von Lenalidomid für Patientinnen im gebärfähigen Alter empfohlen: *„Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung [...] Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden“*. Der medizinisch überwachte Schwangerschaftstest entspricht der **EBM-Ziffer 01900** und wird einmal im Zyklus durchgeführt. Der Schwangerschaftstest ist nur quartalsweise abrechenbar. Dadurch ergeben sich bei einer tatsächlich durchgeführten Anzahl von 13 Schwangerschaftstests insgesamt vier abrechenbare Schwangerschaftstests in einem Behandlungsjahr (5, 6).

5. Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr und Grundpauschale ab 60. Lebensjahr

Für die Behandlung mit Dexamethason fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für augenärztliche Verlaufskontrollen an. Gemäß Dexamethason-Fachinformation wird Folgendes empfohlen: *„Bei einer langandauernden Therapie mit Glukokortikoiden sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt“*. Es werden also zusätzlich zu den hämatologischen Untersuchungen regelmäßige augenärztliche Untersuchungen als GKV-Zusatzleistungen berücksichtigt. Die Grundpauschale (EBM-Ziffer 06211 bzw. 06212) ist je Behandlungsfall abrechenbar. Daraus ergeben sich über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr und in Abständen von drei Monaten insgesamt vier Untersuchungen durch einen Augenarzt. Bei einer Anzahl von maximal 13 Behandlungszyklen je 28 Tage ist dies mit einer Anzahl von $4/13 = 0,31$ Augenarztbesuchen pro Behandlungszyklus gleichzusetzen. Es ergeben sich insgesamt vier zusätzliche GKV-Leistungen im Behandlungsjahr (4, 6).

6. Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt/ -ärzte

Der Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM-Ziffer 06225) fällt ebenfalls nur für die Behandlung mit Dexamethason an. Dieser enthält als obligaten Leistungsinhalt den persönlichen Arzt-/Patientenkontakt und ist zudem als „Zuschlag zu den Grundpauschalen nach den Nrn. 06210 bis 06212 für die Behandlung eines Versicherten ausschließlich durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte gemäß Nr. 6 der Präambel 6.1“ ausgewiesen (6). Der Zuschlag ist je Behandlungsfall abrechenbar und es ergeben sich über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr und in Abständen von drei Monaten insgesamt vier Untersuchungen durch einen Augenarzt. Bei einer Anzahl von bis zu 13 Behandlungszyklen je 28 Tage ist dies mit einer Anzahl von $4/13 = 0,31$ Augenarztbesuchen pro Behandlungszyklus gleichzusetzen. Es ergeben sich insgesamt vier zusätzliche GKV-Leistungen im Behandlungsjahr (4, 6).

7. Behandlung florider Hämoblastosen

Für den Behandlungsfall des Multiplen Myeloms kann die Gebührenordnungsposition (GOP) 86510 „Behandlung florider Hämoblastosen entsprechend § 1 Abs. 2 d und e gemäß Vereinbarung über die Qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ zusätzlich abgerechnet werden. Die Pauschale ist je Behandlungsfall nur einmalig je Quartal abrechenbar. Es ergeben sich je Zyklus 0,31 zusätzliche GKV-Leistungen und eine Gesamtzahl von 4 Leistungen je Behandlungsjahr.

Geben Sie die nach Tabelle 3-19 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dreifachkombination aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason	
Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491]	31,93 (306 EBM-Punkte)
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 13492]*	33,40 (320 EBM-Punkte)
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	19,93 (191 EBM-Punkte)
Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 32122]	1,10
Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest [EBM 01900]	8,45 (81 EBM Punkte)
Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 06211]	13,25 (127 EBM-Punkte)
Augenärztliche Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 06212]	15,65 (150 EBM-Punkte)
Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt/ -ärzte [EBM-Ziffer 06225]	11,58 (111 EBM Punkte)
Behandlung florider Hämoblastosen [GOP 86510]	47,87

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Verabreichung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason führt zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, welche in Tabelle 3-19 dargestellt sind. Die Herleitung und Beschreibung dieser Leistungen wurde im vorherigen Abschnitt ausführlich dargestellt, daher werden im Folgenden die zu den EBM-Ziffern zugehörigen Kosten aufgeführt. Die Kosten der einzelnen Leistungen werden anhand der zugehörigen Punkte des EBM und des aktuellen Punktwertes von 10 Cent berechnet (8). Jedoch muss bei den vorliegenden Kalkulationen beachtet werden, dass nicht alle Leistungen beliebig oft, sondern nur quartalsweise abgerechnet werden können. Weiterhin gilt seit dem 1. Juli 2014 der aktualisierte Punktwert für die Abrechnung der EBM-Ziffern in Höhe von 0,10 € In diesem Rahmen wurden die Punktzahlen im EBM abgesenkt um eine ausgabenneutrale Änderung zu gewährleisten. Durch diese Änderungen liegen noch wenige rundungsbedingte Abweichungen zu den Preisen vor. Daher wurden für die nachfolgenden Kostenkalkulationen die Preise des Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Stand des dritten Quartals 2016 entnommen (6).

Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr und Grundpauschale ab 60. Lebensjahr

Die Höhe der Grundpauschale für die ärztliche Untersuchung bei einem Hämatologen unterscheidet sich nach Alter des Patienten. Zwischen dem 6. und dem 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 13491) ist eine Grundpauschale in Höhe von 306 EBM-Punkten (31,93 €), für Patienten ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffer 13492) sind 320 EBM-Punkte (entsprechend 33,40 €) abrechenbar. Da in der vorliegenden Indikation über 71 % der Patienten 65 Jahre und älter sind (siehe Tabelle 3-6), wird zur Berechnung der zusätzlich

notwendigen GKV-Kosten die Grundpauschale für die > 60-Jährigen in Höhe von 33,40 € für die gesamte Zielpopulation herangezogen.

Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung

Die Zusatzpauschale (EBM-Ziffer 13500) ist mit 191 EBM-Punkten und Kosten von 19,93 € hinterlegt. Die Zusatzpauschale ist ebenfalls nur einmal pro Quartal abrechenbar, unabhängig von der tatsächlichen Anzahl an Arztbesuchen.

Mechanisierter vollständiger Blutstatus

Die Laboruntersuchung Mechanisierter, vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122) entspricht der Erstellung eines kompletten Blutbilds und ist mit 1,10 € abrechenbar. Sie wird je Leistung abgerechnet.

Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest

Der medizinisch überwachte Schwangerschaftstest (EBM-Ziffer 01900) entspricht Kosten in Höhe von 8,45 €. In der Behandlung mit Lenalidomid ist gemäß Fachinformation ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest einmal im Zyklus vorgeschrieben. Diese Leistung wird für ein Therapiejahr viermal notwendig, da sie nur quartalsweise abrechenbar ist.

Da über 71 % der Patienten über 65 Jahre alt sind (vgl. Tabelle 3-6), kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Patienten nicht mehr im gebärfähigen Alter ist und die für die Lenalidomid-Therapie erforderlichen Schwangerschaftstests nur für einen sehr geringen Teil der Zielpopulation anfallen. In der Fachinformation zu Lenalidomid sind folgende Kriterien für gebärfähige Frauen definiert: „Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- *Alter ≥ 50 Jahre und seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch*
- *Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie*
- *Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie*
- *XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.“*

(5)

Entsprechend Abschnitt 3.2 liegt die Inzidenz des Multiplen Myeloms bei 6.340 Neuerkrankten in der Gesamtpopulation und 2.850 neuerkrankten Frauen (9). Der Frauenanteil in der Inzidenz an der Gesamtpopulation liegt folglich bei 44,95 %. Die 5-Jahres Überlebensrate ist in beiden Geschlechtern identisch, daher kann davon ausgegangen werden, dass die Geschlechterverteilung sich über die Zeit konstant hält. Aus

Tabelle 3-6 zur altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms geht hervor, dass 10,8 % der Erkrankten bis zu 54 Jahre alt sind. Wird der Anteil der Erkrankten

≤ 54 Jahren (10,8 %) mit dem Frauenanteil (44,95 %) multipliziert, ergibt sich ein Anteil weiblicher Patienten mit einem Alter ≤ 54 Jahre von 4,85 %. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes liegt das gebärfähige Alter einer Frau zwischen 15 und 49 Jahren (10).

Die Gesamtkosten für einen Schwangerschaftstest werden daher nur für 4,85 % der gesamten Zielpopulation angerechnet.

Grundpauschale für die augenärztliche Untersuchung

Auch bei der Grundpauschale für die augenärztliche Untersuchung wird im Rahmen der Vergütung nach dem Alter des zu behandelnden Patienten unterschieden. Für Patienten zwischen dem 6. und dem 59. Lebensjahr liegt die Grundpauschale laut EBM-Ziffer 06211 in einer Höhe von 127 EBM-Punkten (13,25 €), für Patienten ab dem 60. Lebensjahr liegt die Grundpauschale laut EBM-Ziffer 06212 in einer Höhe von 150 EBM-Punkten und wird mit Kosten von 15,65 € veranschlagt. Auch hier wird die Grundpauschale der ≥ 60-Jährigen für die gesamte Zielpopulation herangezogen.

Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt / -ärzte

Der Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt / -ärzte (EBM-Ziffer 06225) beträgt 11,58 € für 111 EBM-Punkte. Diese Leistung wird quartalsweise abgerechnet, es ergeben sich vier zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr.

Behandlung florider Hämoblastosen „Onkologie-Vereinbarung“

Für die orale Applikation kann gemäß Onkologie-Zusatzvereinbarung die GOP 86510 Behandlung florider Hämoblastosen entsprechen § 1 Abs. 2 d und e laut Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ einmalig pro Quartal abgerechnet werden (7). Die Vergütung pro Quartal für die GOP 86510 unterscheidet sich je KV-Bezirk:

Tabelle 3-20: Vergütung GOP 86510 je KV-Bezirk

KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86510 [€]	KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86510 [€]
Baden-Württemberg	45,38	Nordrhein	51,13
Bayern	39,93	Rheinland-Pfalz	51,13
Berlin	39,74* - 51,99**	Saarland	51,13
Brandenburg	35,08	Sachsen	75,00
Bremen	39,92	Sachsen-Anhalt	37,89
Hamburg	51,13	Schleswig-Holstein	49,50
Hessen	39,69	Thüringen	75,00
Mecklenburg-Vorpommern	51,13	Westfalen-Lippe	40,02
Niedersachsen	34,80		
*für einen „onkologisch qualifizierten Arzt“, **für einen „onkologisch besonders qualifizierten Arzt“			

Quelle: (11)

Die Behandlung florider Hämoblastosen kann gemäß Onkologie - Zusatzvereinbarung (GOP 86510) mit einem Durchschnittswert in Höhe von 47,87 € (Spanne: 35,08 € - 75,00 €) je Quartal je Patient abgerechnet werden.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (5.850 Patienten) (4.700 – 7.000)
Zu bewertendes Arzneimittel: Ixazomib				
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen für die orale Applikation von Ixazomib an		
Kombinationspartner: Lenalidomid, Dexamethason		Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491] Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 13492] [#]	133,60	781.560,00 (627.920,00 – 935.200,00)
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	79,72	466.362,00 (374.684,00 – 558.040,00)
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 32122]	20,90	122.265,00 (98.230,00 – 146.300,00)
		Medizinisch überwachster Schwangerschaftstest [EBM 01900]**	33,80	9.589,91** (7.704,71 – 11.475,10)
		Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 06211] Augenärztliche Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 06212] [#]	62,60	366.210,00 (294.220,00 – 438.200,00)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (5.850 Patienten) (4.700 – 7.000)
		Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt/ -ärzte [EBM 06225]	46,32	270.972,00 (217.704,00 – 324.240,00)
		GOP 86510	191,48	1.120.158,00 (899.956,00 – 1.340.360,00)
		Gesamt		3.137.116,91 (2.520.418,71 – 3.753.815,10)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich				
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht				
# Die Grundpauschale für die ≥ 60-Jährigen wird jeweils für die gesamte Zielpopulation herangezogen, da 86 % der Patienten in der Zielpopulation über 60 Jahre alt ist.				
** Maximal 4,85 % der Zielpopulation sind gebärfähige Frauen, für die diese Leistung notwendig ist.				

Die Herleitung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für jeden einzelnen Patienten pro Behandlungsjahr wurde in den vorhergehenden Abschnitten ausführlich dargestellt. Die Kosten setzen sich und sind wie folgt zusammen:

- 4 x 33,40 € = 133,60 € für die Grundpauschale der hämatologischen Untersuchung
- 4 x 19,93 € = 79,72 € für die Zusatzpauschale
- 19 x 1,10 € = 20,90 € für die notwendigen Blutbilder
- 4 x 8,45 € = 33,80 € für einen Schwangerschaftstest
- 4 x 15,65 € = 62,60 € für die Grundpauschale für augenärztliche Untersuchungen
- 4 x 11,58 € = 46,32 € für den Zuschlag für augenärztliche Untersuchungen
- 4 x 47,87 € = 191,48 € für den Sonderzuschlag Onkologie

Insgesamt ergeben sich für die im Rahmen der Therapie mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erbrachten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen über einen Zeitraum von zwölf Monaten Kosten in Höhe von 534,62 €. Für gebärfähige Patientinnen (entsprechend einem Anteil von 4,85 % der Zielpopulation) erhöht sich dieser Betrag aufgrund der notwendigen Schwangerschaftstests auf 568,42€pro Jahr.

Somit betragen die Gesamtkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Ixazomib-Zielpopulation 3.137.116,91 € (2.520.418,71 € – 3.753.815,10 €). Bei Anwendung einer Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10 von 5.850 GKV-Patienten (4.700 – 7.000) betragen die durchschnittlichen zusätzlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient und Jahr 536,26 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) 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 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a Zielpopulation: 5.850 (4.700 – 7.000)
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Ixazomib:</u> 122.417,36	<u>Ixazomib:</u> 716.141.556,00 (575.361.592,00– 856.921.520,00)
Kombinationspartner: Lenalidomid und Dexamethason		<u>Lenalidomid:</u> 96.968,95 <u>Dexamethason:</u> 315,38 <u>Zusatzleistungen:</u> 536,26	<u>Lenalidomid:</u> 567.268.357,50 (455.754.065,00– 678.782.650,00) <u>Dexamethason:</u> 1.844.973,00 (1.482.286,00– 2.207.660,00) <u>Zusatzleistungen:</u> 3.137.116,91 (2.520.418,71 – 3.753.815,10)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht			

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ergeben sich aus der Anwendung des Verbrauchs (Tabelle 3-15) und der Kosten pro Packung (Tabelle 3-16) auf maximal 13 Therapiezyklen.

Für Ixazomib fallen für 13 Therapiezyklen Jahrestherapiekosten zulasten der GKV in Höhe von 122.417,36 € an (13 x 9.416,72 € pro Packung Ixazomib à drei Hartkapseln). Bei Anwendung der gesamten GKV-Zielpopulation ergäben sich Kosten zulasten der GKV in Höhe von 716.141.556,00 € (575.361.592,00 – 856.921.520,00).

Für Lenalidomid fallen für 13 Therapiezyklen Jahrestherapiekosten zulasten der GKV in Höhe von 96.968,95 € an (13 x 7.459,15 € pro Packung Lenalidomid à 21 Tabletten). Bei

Anwendung der gesamten GKV-Zielpopulation ergäben sich Kosten zulasten der GKV in Höhe von 567.268.357,50 € (455.754.065,00 – 678.782.650,00).

Für Dexamethason fallen für 13 Therapiezyklen unter Anwendung des aktuell gültigen Festbetrags Jahrestherapiekosten zulasten der GKV in Höhe von 315,38 € an (13 x 20 Tabletten Dexamethason 8 mg führt zu einem Jahresverbrauch von 2,6 Packungen der Normgröße N3 à 100 Tabletten Dexamethason 8 mg, auf die der aktuell gültige Festbetrag in Höhe von 121,30 € angewendet wurde). Bei Anwendung der gesamten GKV-Zielpopulation ergäben sich Kosten zulasten der GKV in Höhe von 1.844.973,00 € (1.482.286,00–2.207.660,00).

Die durchschnittlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient und Jahr betragen 536,26 €. Bei Anwendung der gesamten GKV-Zielpopulation ergäben sich Kosten zulasten der GKV in Höhe von 3.137.116,91 € (2.520.418,71 – 3.753.815,10).

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.

Ixazomib wird als Add-On-Therapie zu Lenalidomid und Dexamethason gegeben bei Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Der Versorgungsanteil von Ixazomib wird demnach nicht den Versorgungsanteil der Lenalidomid-Behandlung überschreiten.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung stellte die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason ein breit angewendetes Therapieschema für die Ixazomib-Zulassungspopulation dar. Im ersten Halbjahr 2016 war diese Kombinationstherapie mit 52% (167 von 320 Patienten) das meistverwendete Therapieschema in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, wie eine repräsentative Erhebung des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service, der „Therapiemonitor Multiples Myelom“, zeigte (12). In der dritten Therapielinie betrug der Anteil der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason erhalten haben, 19 % (28 von 150 Patienten), wohingegen er in der vierten Therapielinie bei 4 % lag (3 von 84 Patienten). Gemäß dieser Erhebung betrug

der Anteil der Patienten, welche diese Kombinationstherapie lienenübergreifend in der zweiten bis einschließlich vierten Therapielinie erhalten haben, 36 % (198 von 554 Patienten).

Aufgrund der Tatsache, dass Ixazomib als Add-On-Therapie zu Lenalidomid und Dexamethason zugelassen ist (1), kann angenommen werden, dass insbesondere jene Patienten zukünftig für eine Behandlung mit Ixazomib ausgewählt werden, die derzeit Lenalidomid + Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie erhalten. Jedoch ist die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason nicht für alle Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorausgegangenen Therapie die Therapie der Wahl, z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder patientenindividuellen anderen Faktoren. Zudem muss berücksichtigt werden, dass sich der Anteil der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason erhalten, in den nächsten Jahren verringern kann: Zum einen wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason kürzlich zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms zugelassen (5), weshalb sich die Anwendung dieses Schemas voraussichtlich vermehrt in die vordere Therapielinie verschieben wird. Zudem wurden kürzlich mehrere neue Wirkstoffe für die Behandlung des Multiplen Myeloms von der EMA zugelassen, die spätere Therapielinien des Multiplen Myeloms adressieren (Pomalidomid, Panobinostat, Daratumumab), so dass der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom nach einer oder mehreren vorausgegangenen Therapien, die mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, weiter reduziert werden wird (13-15).

Daher ist davon auszugehen, dass Ixazomib nicht für 100 % der Lenalidomid-Patienten die Add-On-Therapie der Wahl sein wird. Eine Abschätzung insbesondere der Versorgungsanteile, die Ixazomib innerhalb der Lenalidomid-Population einnehmen wird, ist vor dem Hintergrund der aktuellen Marktneueinführungen im Therapiegebiet des Multiplen Myeloms mit großer Unsicherheit behaftet. Mit Carfilzomib und Elotuzumab stehen zwei weitere zugelassene Wirkstoffe für die Kombinationsbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason in Deutschland zur Verfügung (16, 17). Da Ixazomib unter den genannten Kombinationspartnern für die orale Behandlung mit Lenalidomid + Dexamethason der einzige ebenfalls oral verfügbare Wirkstoff ist, wäre eine Bevorzugung in der Versorgung gegenüber Carfilzomib und Elotuzumab denkbar. Daneben wird es auch weiterhin Patienten geben, die mit Lenalidomid und Dexamethason ohne Zugabe einer dritten Wirkstoffkomponente behandelt werden.

Ein plausibler Versorgungsanteil innerhalb der Lenalidomid-Population läge vermutlich im Bereich von 25 % (bei gleichen Anteilen für Ixazomib, Carfilzomib, Elotuzumab und Behandlung ohne dritte Wirkstoffkomponente) bis 40 % (bei deutlicher Bevorzugung des Ixazomib-Regimes gegenüber den anderen Optionen). Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason würde unter dieser Annahme bei einem Versorgungsanteil im zugelassenen Anwendungsgebiet von 9 % bis 14,4 % ($25 \% \times 36 \% = 9 \%$; $40 \% \times 36 \% = 14,4 \%$) zur Anwendung kommen.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass nicht alle Patienten, die Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erhalten, diese Therapie auch über zwölf Monate unter

Anwendung der maximalen Anzahl von 13 Therapiezyklen pro Behandlungsjahr fortführen. Laut Fachinformation wird die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt (1). Auch die Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird solange fortgeführt, bis klinische Befunde oder Laborbefunde für eine Modifikation oder einen Therapieabbruch sprechen (5). Die obenstehend erwähnte repräsentative Erhebung des „Therapiemonitor Multiples Myelom“ zeigte, dass die Dauer einer Lenalidomid-Behandlung im ersten Halbjahr 2016 in der zweiten Therapielinie im Median bei 9,6 Monaten (N=183 Patienten), in der dritten Therapielinie bei 9 Monaten (N=39 Patienten) und in der vierten Therapielinie bei 7,4 Monaten (N=6 Patienten) lag (18). Bei Berücksichtigung der Anzahl der Patienten je Behandlungslinie, ergibt sich eine gewichtete Therapiedauer von 9,4 Monaten in der zweiten bis vierten Therapielinie.

Folglich werden bei einem jeweils 28-tägigen Therapiezyklus durchschnittlich lediglich zehn Zyklen Lenalidomid + Dexamethason angewendet, bevor die Therapie beendet wird, z. B. aufgrund eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität (9,4 Monate x 30 Tage = 282 Tage / 28 Tage je Zyklus = 10 Zyklen). Da die Hinzugabe von Ixazomib die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie verbessert, und somit geeignet ist, die Entscheidung zum Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen möglicherweise hinauszuzögern, wird der Versorgungsanteil von Ixazomib, der bei Anwendung einer zehn Zyklen dauernden Therapie resultiert, als Untergrenze betrachtet (für jene Patienten, die zuvor ein Ansprechen auf die Behandlung mit Ixazomib gezeigt hatten).

Zusammenfassend lassen sich die Versorgungsanteile von Ixazomib durch die folgenden Einflussfaktoren charakterisieren und im nachfolgenden Abschnitt in Bezug auf die Jahrestherapiekosten quantifizieren:

- Bei Berücksichtigung des aktuellen Versorgungsanteils von Lenalidomid in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms könnte der erwartete Versorgungsanteil von Ixazomib im Bereich von 9 - 14,4 % der Zielpopulation liegen.
- Bei Anwendung dieses Versorgungsanteils ist die zu erwartende Größe der GKV-Zielpopulation von Ixazomib gemäß Tabelle 3-10 auf 527 GKV-Patienten (9 % x 5.850) bis 843 (14,4 % x 5.850) zu beziffern.
- Der Ixazomib-Versorgungsanteil innerhalb der Lenalidomid-Population, für den in den präsentierten Berechnungen eine ganzjährige Therapie à 13 Zyklen angenommen wurde, reduziert sich weiterhin auf die in der deutschen Versorgung relevante (unterjährige) Anzahl der tatsächlich angewendeten Therapiezyklen. Bei Erreichen eines mindestens minimalen Ansprechens auf die Ixazomib-Behandlung wird auf Patientenebene eine Therapiedauer von zehn Therapiezyklen pro Jahr als plausible Schätzung für die untere Spanne angenommen. Die Obergrenze bildet die ganzjährige Therapiedauer mit 13 Zyklen.

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 im Abschnitt 3.3.5 präsentierten Kostenberechnungen für die Jahrestherapiekosten einer Ixazomib-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason basieren auf der in Tabelle 3-10 benannten gesamten GKV-Zielpopulation. Zusätzlich wurde stets eine Therapiedauer von 13 Zyklen für alle Patienten der gesamten Zielpopulation zugrundegelegt. Beide Faktoren bedingen eine Maximaldarstellung der Ixazomib-Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5, die weit über den zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Versorgung liegen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 werden nachfolgend an die erwarteten Versorgungsanteile angepasst und in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 dargestellt. Es wird angenommen, dass Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei einem Anteil von 25 % bis 40 % der Lenalidomid-Population angewendet wird, was wiederum für 36 % der gesamten Zielpopulation zutrifft (entsprechend 9 % bis 14,4 % der GKV-Zielpopulation, 527 bis 843 Patienten). Bezogen auf eine maximale Zyklenanzahl von 13 Therapiezyklen pro Jahr wird diese Darstellung als plausible Obergrenze für die zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zulasten der GKV verstanden (Tabelle 3-23). Zur Darstellung einer möglichen Untergrenze der Spanne für die zu erwartenden Versorgungsanteile, werden die Kosten zulasten der GKV für zehn Zyklen pro Jahr herangezogen (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) entsprechend erwarteter Ixazomib-Versorgungsanteile (Obergrenze)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro Zielpopulation: 527 bis 843 Patienten
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Ixazomib:</u> 122.417,36	<u>Ixazomib:</u> 64.513.948,72 - 103.197.834,48
Kombinationspartner: Lenalidomid und Dexamethason		<u>Lenalidomid:</u> 96.968,95	<u>Lenalidomid:</u> 51.102.636,65 - 81.744.824,85
		<u>Dexamethason:</u> 315,38	<u>Dexamethason:</u> 166.205,26 – 265.865,34
		<u>Zusatzleistungen:</u> 536,26	<u>Zusatzleistungen:</u> 282.609,02 – 452.067,18
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich			
Ixazomib wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei einem geschätzten Anteil von 25 % bis 40 % der Lenalidomid-Population eingesetzt (entspricht 9 % bis 14,4 % der GKV-Zielpopulation, 527 bis 843 Patienten).			
Diese Darstellung entspricht dem maximalen Versorgungsanteil für Ixazomib (13 Zyklen)			
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht			

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) entsprechend erwarteter Ixazomib-Versorgungsanteile (Untergrenze)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro Zielpopulation: 527 bis 843 Patienten
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Ixazomib:</u> 94.167,20	<u>Ixazomib:</u> 49.626.114,40 -
Kombinationspartner: Lenalidomid und Dexamethason		<u>Lenalidomid:</u> 74.591,50 <u>Dexamethason:</u> 242,60 <u>Zusatzleistungen:</u> 536,26	<u>Lenalidomid:</u> 79.382.949,60 <u>Dexamethason:</u> 39.309.720,50 - 62.880.634,50 <u>Dexamethason:</u> 127.850,20 – 204.511,80 <u>Zusatzleistungen:</u> 282.609,02 – 452.067,18
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich			
Ixazomib wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei einem geschätzten Anteil von 25 % bis 40 % der Lenalidomid-Population eingesetzt (entspricht 9 % bis 14,4 % der GKV-Zielpopulation, 527 bis 843 Patienten).			
Auf Patientenebene werden Jahrestherapiekosten für zehn Zyklen pro Jahr dargestellt.			
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht			

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.

Angaben zu Dosierung und Behandlungsschema der Kombinationstherapie mit Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen worden. Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten für alle im Rahmen des vorliegenden Abschnitts benannten Arzneimittel wurden mit dem Stand 01.12.2016 gemäß Angaben aus der Lauer-Taxe berechnet. Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten wurden auf Basis der individuellen Fachinformationen pro Arzneimittel identifiziert. Individuelle Punktwerte einzelner GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (Stand: Dezember 2016) und der Zusatzpauschale Onkologie. Die Angaben zu den Defined Daily Doses wurden, sofern nicht anders angegeben, der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK: „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ entnommen. Die aktuellen Zahlen zur Inzidenz des Multiplen Myeloms sind der Publikation des Robert-Koch-Instituts entnommen worden.

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. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
2. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. April 2016. 2016. 15.11.2016. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
3. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2016. 15.11.2016. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.

4. ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg / 8 mg Tabletten. Stand: Juli 2015. 2015. Available from: www.fachinfo.de.
5. Celgene. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2016. 2016.
7. GKV-Spitzenverband und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). Zuletzt geändert am 10.12.2015, In Kraft getreten am 01.01.2016. 2015. 15.11.2016. Available from: http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Informationen für die Praxis. Punktwert im EBM. EBM-Kalkulation auf dem Prüfstand – Erster Schritt: Einheitlicher Punktwert von 10 Cent ab Oktober. 2013. 15.11.2016. Available from: http://www.kbv.de/media/sp/2013_09_03_Praxisinformation_Punktwert_10_Cent.pdf.
9. RKI. Krebs in Deutschland - 2011/2012. 2015. 05.12.2016. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
10. Statistisches Bundesamt. Geburten in Deutschland. 2012. 16.12.2016. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/BroschuereGeburtenDeutschland.html>.
11. Dierks & Bohle Rechtsanwälte Partnerschaft mbH. Ärztliche Vergütung bei multiplen Myelom. 2015.
12. Oncology Information Service. Therapiemonitor Multiples Myelom. Current Line Patients. 2016.
13. Janssen. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016. 2016.
14. Novartis Pharma. Fachinformation Farydak® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016.
15. Celgene. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
16. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
17. AMGEN. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
18. Oncology Information Service. Therapiemonitor Multiples Myelom. Duration of Line in Calendar months (median). 2016.

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.

Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Die Behandlung muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzt, eingeleitet und überwacht werden. Als Gegenanzeige ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Ixazomib oder einem der in 6.1 genannten sonstigen Bestandteile zu beachten. Es bestehen darüber hinaus keine spezifischen Anforderungen bzgl. der Infrastruktur zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf die qualitätsgesicherte Anwendung zu beachten (1).

Dosierung und Behandlungsdauer

Ixazomib ist zum Einnehmen. Ixazomib wird an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Behandlungszyklus, jeweils in etwa zur gleichen Zeit spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Die Kapsel ist als Ganzes mit Wasser zu schlucken. Die Kapsel darf nicht zerbrochen, zerkaut oder geöffnet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 6.6).

Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid beträgt 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Initialdosis von Dexamethason beträgt 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

Bei vorhandenen mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Initialdosis von 3 mg Ixazomib empfohlen.

Eine Dosisanpassung kann bei Auftreten von hämatologischer Toxizität (Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahl $< 30.000/\text{mm}^3$, Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$) oder nicht-hämatologischer Toxizität (Hautausschlag \geq Grad 2, periphere Neuropathie, weitere nicht hämatologische Toxizitäten Grad 3 - 4) erforderlich werden (siehe Tabelle 3-26).

Dosisreduktionen von Ixazomib sollen schrittweise erfolgen: In einem ersten Reduzierungsschritt ist die 4 mg Initialdosis auf 3 mg je Einzeldosis zu reduzieren, in einem zweiten Reduzierungsschritt auf 2,3 mg je Einzeldosis und ein weiterer erforderlicher Reduzierungsschritt geht mit einem Abbruch der Behandlung einher (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Schritte zur Dosisreduktion von Ixazomib

Empfohlene Initialdosis*	Erste Reduzierung auf	Zweite Reduzierung auf	Abbruch
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Bei vorhandenen mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen.

Da Thrombozytopenie, Neutropenie und Hautausschlag sowohl unter Ixazomib wie auch unter Lenalidomid auftreten können, wird eine wechselnde Dosisanpassung empfohlen. Bei diesen Toxizitäten besteht der erste Schritt der Dosisanpassung in der Aussetzung/Reduktion von Lenalidomid. Die Fachinformation zu Lenalidomid ist entsprechend zu berücksichtigen.

Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Tabelle 3-26: Richtlinien zur Dosisanpassung für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl)	
Thrombozytenzahl $< 30.000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> Die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ist. Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und NINLARO mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen. Wenn die Thrombozytenzahl erneut auf $< 30.000/\text{mm}^3$ fällt, die NINLARO- und Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ist. NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl)	
Absolute Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> Die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl $\geq 500/\text{mm}^3$ beträgt. Gemäß den klinischen Leitlinien kann auch das Hinzufügen eines G-CSF in Betracht gezogen werden. Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und NINLARO mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen. Wenn die absolute Neutrophilenzahl erneut auf $< 500/\text{mm}^3$ fällt, die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl wieder $\geq 500/\text{mm}^3$ beträgt. NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*

Nicht hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
Hautausschlag	
Grad [†] 2 oder 3	<ul style="list-style-type: none"> • Die Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf \leq Grad 1 zurückgegangen ist. • Nach der Erholung Lenalidomid mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) fortsetzen. • Bei einem erneuten Hautausschlag der Ausprägung Grad 2 oder Grad 3 die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf \leq Grad 1 zurückgegangen ist. • NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Grad 4	Behandlung absetzen.
Periphere Neuropathie	
Periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Die NINLARO-Behandlung aussetzen, bis sich die periphere Neuropathie auf \leq Grad 1 ohne Schmerzen oder den Zustand zu Behandlungsbeginn verbessert hat. • NINLARO nach der Erholung mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.
Periphere Neuropathie Grad 2 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Die NINLARO-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von NINLARO fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den Zustand des Patienten zu Behandlungsbeginn oder \leq Grad 1 verbessert haben. • Die NINLARO-Behandlung nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe fortsetzen.
Periphere Neuropathie Grad 4	Behandlung absetzen.

Weitere nicht-hämatologische Toxizitäten	
Weitere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • NINLARO-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von NINLARO fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den Zustand des Patienten zu Behandlungsbeginn oder \leq Grad 1 verbessert haben. • Wenn die Toxizitäten als NINLARO-bedingt bewertet werden, sollte die NINLARO-Behandlung nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis fortgesetzt werden.
*Bei zusätzlichen Ereignissen eine weitere wechselnde Dosisanpassung von Lenalidomid und NINLARO vornehmen.	
†Die Gradeinteilung basiert auf den Kriterien der National Cancer Institute Common Terminology (CTCAE) Version 4.03.	

Quelle: (1)

Für den Fall, dass eine Dosis Ixazomib nicht rechtzeitig eingenommen oder vergessen wurde, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Einnahme noch mehr als 72 Stunden beträgt. Eine verpasste Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis kürzer ist als 72 Stunden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die verpasste Dosis auszugleichen. Wenn ein Patient nach der Einnahme einer Dosis erbricht, sollte die Dosis nicht erneut eingenommen werden, die Einnahme sollte zum nächsten geplanten Zeitpunkt fortgeführt werden (1).

Empfohlene Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit Ixazomib behandelt werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung eine virostatistische Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Für Patienten, die mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, wird eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Diese sollte auf der Beurteilung der zugrunde liegenden Risikofaktoren des Patienten und seinem klinischen Status basieren (1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin \leq der Obergrenze des Normalbereichs (ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ ULN oder Gesamt-Bilirubin $> 1 - 1,5 \times$ ULN unabhängig vom AST-Wert) ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Die reduzierte Dosis von 3 mg wird bei Patienten mit mäßig (Gesamt-Bilirubin $> 1,5 - 3 \times$ ULN) oder schwer (Gesamt-Bilirubin $> 3 \times$ ULN) eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird die reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen. Ixazomib ist nicht dialysierbar und kann deshalb ohne Berücksichtigung des Dialysezeitpunkts verabreicht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind auch der Fachinformation zu Lenalidomid zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixazomib bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus mit Ixazomib sollten die absolute Neutrophilenzahl und die Thrombozytenzahl bestimmt werden, wobei die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und die Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\text{mm}^3$ betragen sollten. Nicht-hamatologische Toxizitäten des Patienten sollten sich nach Ermessen des Arztes auf den Zustand zu Behandlungsbeginn erholt haben oder \leq Grad 1 sein (1).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie wurde bei mit Ixazomib behandelten Patienten berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8), wobei der Thrombozyten-Nadir in der Regel zwischen den Tagen 14 – 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus auftrat und bis zum Beginn des nächsten Zyklus eine Erholung auf den Ausgangswert erfolgte (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Ixazomib sollten die Thrombozytenzahlen mindestens monatlich kontrolliert werden. Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid sollte in den ersten drei Zyklen eine häufigere Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine Thrombozytopenie kann mit Dosisanpassungen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) und Thrombozyten-Transfusionen gemäß den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Gastrointestinale Toxizitäten

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen berichtet, wobei gelegentlich Antiemetika und Antidiarrhoika sowie eine unterstützende Therapie erforderlich waren (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Bei schweren (Grad 3 – 4) Symptomen sollte eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). Im Fall von schweren gastrointestinalen Störungen wird empfohlen, die Kalium-Spiegel zu kontrollieren.

Periphere Neuropathie

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden Fälle von peripherer Neuropathie gemeldet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Symptome einer peripheren Neuropathie hin überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Peripheres Ödem

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden periphere Ödeme gemeldet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Die zugrunde liegenden Ursachen sollten untersucht werden und die Patienten müssen gegebenenfalls eine unterstützende Therapie erhalten. Die Dosierung von Dexamethason ist gemäß Fachinformation anzupassen bzw. die von Ixazomib bei Symptomen der Grade 3 oder 4 (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden Hautausschläge gemeldet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Bei Grad 2 oder höher ist eine unterstützende Therapie bzw. eine Dosisanpassung angezeigt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden gelegentlich arzneimittelbedingte Leberschäden, hepatozelluläre Schädigungen, hepatische Steatose, cholestatische Hepatitis und Hepatotoxizität gemeldet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Die Leberenzymwerte sollten regelmäßig überwacht und die Dosis sollte bei Symptomen der Grade 3 oder 4 angepasst werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft

Frauen sollten während der Behandlung mit Ixazomib vermeiden, schwanger zu werden. Wenn Ixazomib während einer Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit Ixazomib schwanger wird, sollte sie auf die potenzielle Gefahr für den Fötus hingewiesen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ixazomib und für 90 Tage nach Beendigung der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.5 und 4.6). Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) trat bei Patienten unter der Behandlung mit Ixazomib auf. PRES ist eine seltene, reversible, neurologische Störung, die sich mit epileptischen Anfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen und Sehstörungen zeigen kann. Es sollte vorzugsweise eine magnetresonanztomographische Diagnosebestätigung erfolgen. Wenn Patienten PRES entwickeln, ist die Behandlung mit Ixazomib abzubrechen (1).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Starke CYP3A-Induktoren

Starke CYP3A-Induktoren können die Wirksamkeit von Ixazomib verringern. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren wie Carbamezepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5 und 5.2). Patienten, bei denen die Behandlung mit einem starken CYP3A-Induktor zusammen mit Ixazomib nicht vermieden werden kann, müssen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs engmaschig kontrolliert werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ixazomib und starken CYP3A- oder CYP1A2-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ixazomib und Rifampicin verringerte sich C_{\max} um 54 % und die AUC (area under the curve) um 74 %. Folglich wird die gleichzeitige Anwendung von Ixazomib und starken CYP3A Induktoren nicht empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen von Ixazomib mit anderen Arzneimitteln

Es wird nicht erwartet, dass Ixazomib über eine CYP-Inhibition oder -Induktion Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hervorruft.

Transporter-basierte Interaktionen

Es wird nicht erwartet, dass Ixazomib Transporter-vermittelte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hervorruft.

Wechselwirkungen von Ixazomib mit der Nahrung

Nach oraler Anwendung wurde die höchste Ixazomib-Plasmakonzentration etwa eine Stunde nach der Einnahme erreicht. Bei der Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit sank die Ixazomib-AUC um 28 % verglichen mit der Anwendung morgens auf nüchternen Magen. Daher wird empfohlen, Ixazomib jeweils in etwa zur gleichen Zeit spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Interaktionen der Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Orale Kontrazeptiva

Wenn Ixazomib zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden (1).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht wird, sind auch die Fachinformationen dieser beiden Arzneistoffe für weitere Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu berücksichtigen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige weibliche und zeugungsfähige männliche Patienten müssen während und bis zu 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. NINLARO wird bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Wenn NINLARO zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten aus diesem Grund zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von NINLARO während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da der Fötus bei Verabreichung an schwangere Frauen geschädigt werden kann. Frauen sollten während der Behandlung mit NINLARO eine Schwangerschaft vermeiden.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von NINLARO bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

NINLARO wird in Kombination mit Lenalidomid verabreicht. Lenalidomid ist mit Thalidomid strukturverwandt, Thalidomid ist bekanntermaßen ein Humanteratogen, das schwere lebensbedrohliche Missbildungen verursacht. Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft genommen wird, ist eine teratogene Wirkung beim Menschen zu erwarten. Alle Patientinnen müssen die Vorgaben des Programms zur Schwangerschaftsverhütung für Lenalidomid einhalten, es sei denn, es kann zuverlässig nachgewiesen werden, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Bitte beachten Sie die aktuelle Fachinformation zu Lenalidomid.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob NINLARO oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Dazu liegen keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

NINLARO wird ferner in Kombination mit Lenalidomid verabreicht und aufgrund der Anwendung von Lenalidomid muss das Stillen beendet werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien mit NINLARO wurden nicht durchgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3) (1).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NINLARO hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien wurden Müdigkeit und Schwindel beobachtet. Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome nicht selbst zu fahren oder Maschinen zu bedienen (1).

Nebenwirkungen

Da NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Nebenwirkungen zu beachten.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$), die bei je 360 Patienten in den NINLARO- und Placebo-Behandlungsgruppen im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie auftraten, waren

Diarrhoe (42 % vs. 36 %), Verstopfung (34 % vs. 25 %), Thrombozytopenie (28 % vs. 14 %), periphere Neuropathie (28 % vs. 21 %), Übelkeit (26 % vs. 21 %), periphere Ödeme (25 % vs. 18 %), Erbrechen (22 % vs. 11 %) und Rückenschmerzen (21 % vs. 16 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei $\geq 2\%$ der Patienten berichtet, insbesondere Thrombozytopenie (2 %) und Diarrhoe (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die entsprechenden Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung in Tabelle 3-27 basieren auf der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen der Häufigkeit nach sortiert. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen werden zuerst genannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit absteigendem Schweregrad genannt.

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie mit NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (alle Grade, Grad 3 und Grad 4) behandelt wurden

Systemorganklasse/Nebenwirkung	Nebenwirkungen (alle Grade)	Nebenwirkungen Grad 3	Nebenwirkungen Grad 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege	Sehr häufig	Gelegentlich	
Herpes zoster	Häufig	Gelegentlich	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie*	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Periphere Neuropathien*	Sehr häufig	Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig	
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	
Erbrechen	Sehr häufig	Häufig	
Konstipation	Sehr häufig	Gelegentlich	

Systemorganklasse/Nebenwirkung	Nebenwirkungen (alle Grade)	Nebenwirkungen Grad 3	Nebenwirkungen Grad 4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag*	Sehr häufig	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Rückenschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem	Sehr häufig	Häufig	
Hinweis: Die als bevorzugte Begriffe aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf MedDRA, Version 16.0.			
* Repräsentiert eine Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe			

Quelle: (1)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Abbrüche

Für jede Nebenwirkung wurden bei $\leq 1\%$ der Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, eines oder mehrere der drei Arzneimittel abgesetzt.

Thrombozytopenie

Bei 3 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei $\leq 10.000/\text{mm}^3$. Bei weniger als 1 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei $\leq 5000/\text{mm}^3$. Bei $< 1\%$ der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der Thrombozytopenie abgesetzt. Die Thrombozytopenie führte nicht zu einem Anstieg von Blutungsereignissen oder Thrombozytentransfusionen.

Gastrointestinale Toxizitäten

Bei 1 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei $< 1\%$ der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von Diarrhoe abgesetzt.

Hautausschlag

Bei 19 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 11 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag auf. Die häufigste Art des Hautausschlags war makulopapulöser und makulöser Hautausschlag. Bei 3 % der Patienten in der NINLARO-Gruppe verglichen mit 1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag Grad 3 auf. Bei < 1 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von Hautausschlag abgesetzt.

Periphere Neuropathie

Bei 28 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 21 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat eine periphere Neuropathie auf. Bei 2 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden periphere Neuropathie-Nebenwirkungen von Grad 3 berichtet. Die Reaktion, die am häufigsten berichtet wurde, war eine periphere sensorische Neuropathie (19 % und 14 % in der NINLARO- bzw. Placebo-Gruppe). Eine periphere motorische Neuropathie wurde in beiden Behandlungsgruppen nur gelegentlich berichtet (< 1 %). Bei 1 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der peripheren Neuropathie abgesetzt.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen wurden in vielen unterschiedlichen Bezeichnungen gemeldet, die Gesamthäufigkeit betrug bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, 26 % und 16 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren verschwommenes Sehen (6 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 3 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten), trockenes Auge (5 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten) und Konjunktivitis (6 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten). Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 wurden bei 2 % der Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % der Patienten, die ein Placebo erhielten, gemeldet.

Andere Nebenwirkungen

Außerhalb der Phase-III-Studie wurde selten über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet: akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Querschnittsmyelitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

In der Phase-III-Zulassungsstudie traten die folgenden Nebenwirkungen mit ähnlichen Raten in beiden Behandlungsgruppen (NINLARO und Placebo) auf: Fatigue (28 % vs. 26 %), Neutropenie (30 % vs. 27 %), Appetitlosigkeit (13 % vs. 9 %), Hypotonie (5 % vs. 4 %), Herzinsuffizienz (4 % vs. 3 %), Arrhythmie (beide 13 %) und Leberinsuffizienz einschließlich Enzymveränderungen (6 % vs. 5 %).

Die Häufigkeit von schweren (Grad 3 - 4) Hypokaliämie-Nebenwirkungen war in der NINLARO-Gruppe höher (4 %) als in der Placebo-Gruppe (1 %).

Über eine Pilzpneumonie und virale Pneumonie mit tödlichem Ausgang wurde bei Patienten, die NINLARO, Lenalidomid und Dexamethason in Kombination erhielten, selten berichtet (1).

Überdosierung

Gegen eine Überdosierung von NINLARO ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Klinische Daten sind nur begrenzt vorhanden. Über Dosen bis zu 12 mg wurde in der randomisierten kontrollierten Studie berichtet. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient auf Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) überwacht werden und eine unterstützende Therapie erhalten (1).

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

Die beschriebenen Anforderungen bestehen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ixazomib.

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 folgenden Angaben beziehen sich auf den EPAR sowie den Annex II (B-D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II, entsprechend PART VII EU Risk Management Plan).

Ixazomib unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten aktualisierten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Risk Management Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die erforderlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und -Interventionen wie im Risk Management Plan (RMP) der Zulassung Modul 1.8.2 sowie entsprechend allen künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Auf Anforderung der EMA
- Bei jeglicher Modifizierung des Risikominimierungs-Systems, insbesondere wenn eine solche Änderung
 - das Resultat neuer Informationen ist, die geeignet sind zu einer signifikanten Veränderung des Nutzen-Risiko-Profiles zu führen, oder
 - das Resultat eines erreichten wichtigen Meilensteins der Pharmakovigilanz oder Risikominimierung ist.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach Zulassung (post-authorisation measures)

Takeda soll im angegebenen Zeitraum die folgende Maßnahme abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Post-authorisation efficacy study (PAES) C16010: Vorlage des Zwischenberichts bzgl. des Gesamtüberlebens (OS) zum Zeitpunkt der 3. Interim Analyse und Abschlussbericht bzgl. der finalen OS Analyse aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie C16010 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom.	Dezember 2019

Quelle: (2, 3)

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

Die beschriebenen Anforderungen bestehen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ixazomib.

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.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den EPAR sowie den Annex II (E) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II, entsprechend PART VII EU Risk Management Plan).

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter besonderen Bedingungen.

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen (siehe Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Auflagen für die Erteilung der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Beschreibung	Fällig am
C16010 (Amendment 2 Population): Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit soll der pU eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie durchführen, die Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vergleicht bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom und den finalen Bericht zur Verfügung stellen, der die finalen Ergebnisse der Analyse des Gesamtüberlebens enthält.	Dezember 2016
C16014: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit soll der pU eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie durchführen, die Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vergleicht bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, und den finalen Bericht zur Verfügung stellen, der die finalen Ergebnisse bzgl. des primären Endpunktes (Progressionsfreies Überleben, PFS) enthält.	Dezember 2017
C16019: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit soll der pU eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie durchführen, die Ixazomib als Erhaltungstherapie untersucht bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation und den finalen Bericht zur Verfügung stellen, der die finalen Ergebnisse	Dezember 2018

bzgl. des primären Endpunktes (Progressionsfreies Überleben, PFS) enthält.	
NSMM-5001: Der pU soll eine globale, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie durchführen mit Patienten mit Multiplem Myelom und einen Bericht mit deskriptiven Daten zu 1000 Patienten unter Ixazomib-Behandlung einschließlich 200 Patienten mit RRMM zur Verfügung stellen.	Dezember 2019

Quelle: (2, 3)

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

Die beschriebenen Anforderungen bestehen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ixazomib.

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.

Die Angaben in der folgenden Tabelle 3-29 beziehen sich auf die den EPAR sowie die Zusammenfassung der in VI.1.4. angegebenen risikominimierenden Aktivitäten („Summary Table of Risk Minimization Measures“ des Risk Management Plans (3).

Tabelle 3-29: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtiges identifiziertes Risiko: Thrombozytopenie	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</u></p> <p>Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus sollte die Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\text{mm}^3$ betragen.</p> <p>Spezifische Dosisanpassungen für Thrombozytopenie werden ebenfalls diskutiert.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p>

	<p><u>„Thrombozytopenie</u></p> <p>Thrombozytopenie wurde bei mit NINLARO behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8), wobei der Thrombozyten-Nadir in der Regel zwischen den Tagen 14 – 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus auftrat und bis zum Beginn des nächsten Zyklus eine Erholung auf den Ausgangswert erfolgte (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Während der Behandlung mit NINLARO sollten die Thrombozytenzahlen mindestens monatlich kontrolliert werden. Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid sollte in den ersten drei Zyklen eine häufigere Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine Thrombozytopenie kann mit Dosisanpassungen (siehe Abschnitt 4.2) und Thrombozyten-Transfusionen gemäß den medizinischen Leitlinien behandelt werden.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>Thrombozytopenie ist als eine der häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt und in Tabelle 3 bzgl. der Nebenwirkungen aufgelistet.</p> <p><u>„Thrombozytopenie</u></p> <p>Bei 3% der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 1% der Patienten in der Placebo-Gruppe lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei $\leq 10.000/\text{mm}^3$. Bei weniger als 1 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei $\leq 5.000/\text{mm}^3$. Bei $<1\%$ der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 2% der Patienten in der Placebo-Gruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der Thrombozytopenie abgesetzt. Die Thrombozytopenie führte nicht zu einem Anstieg von Blutungsereignissen oder Thrombozytentransfusionen.“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges identifiziertes Risiko: Schwere Gastrointestinale Ereignisse (insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u>

	<p><u>„Gastrointestinale Toxizitäten</u></p> <p>Bei mit NINLARO behandelten Patienten wurden Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen berichtet, wobei gelegentlich Antiemetika und Antidiarrhoika sowie eine unterstützende Therapie erforderlich waren (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren (Grad 3 – 4) Symptomen sollte eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Im Fall von schweren gastrointestinalen Störungen wird empfohlen, die Kalium-Spiegel zu kontrollieren.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind am häufigsten auftretende Nebenwirkungen aufgeführt und in Tabelle 3 bzgl. der Nebenwirkungen aufgelistet.</p> <p><u>„Gastrointestinale Toxizitäten</u></p> <p>Bei 1% der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei < 1 % der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von Diarrhoe abgesetzt.“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges identifiziertes Risiko: Periphere Neuropathie	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</u></p> <p>Spezifische Dosisanpassungen für periphere Neuropathie werden diskutiert.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p><u>„Periphere Neuropathie</u></p> <p>Bei mit NINLARO behandelten Patienten wurden Fälle von peripherer Neuropathie gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Symptome einer peripheren Neuropathie hin überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann eine</p>

	<p>Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>Periphere Neuropathie ist als eine der häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt und in Tabelle 3 bzgl. der Nebenwirkungen aufgelistet.</p> <p>„<u>Periphere Neuropathie</u></p> <p>Bei 28% der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 21% der Patienten in der Placebo-Gruppe trat eine periphere Neuropathie auf. Bei 2% der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden periphere Neuropathie-Nebenwirkungen von Grad 3 berichtet. Die Reaktion, die am häufigsten berichtet wurde, war eine periphere sensorische Neuropathie (19% und 14% in der NINLARO- bzw. Placebo-Gruppe). Eine periphere motorische Neuropathie wurde in beiden Behandlungsgruppen nur gelegentlich berichtet (<1%). Bei 1% der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der peripheren Neuropathie abgesetzt.“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Schwere Hautereignisse	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Hautreaktionen</u></p> <p>Bei mit NINLARO behandelten Patienten wurden Ausschläge gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Grad 2 oder höher ist eine unterstützende Therapie bzw. eine Dosisanpassung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>„Außerhalb der Phase-III-Studie wurde selten über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet: akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom.“</p>

Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Herpes-zoster-Infektion	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</u></p> <p>„Bei Patienten, die mit NINLARO behandelt werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung eine virostatistische Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die an Studien mit NINLARO teilgenommen haben und eine virostatistische Prophylaxe erhielten, zeigte sich eine geringere Inzidenz von Herpes-zoster-Infektionen, verglichen mit Patienten, die keine Prophylaxe erhielten.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>Herpes-zoster-Infektion ist in Tabelle 3 bzgl. der Nebenwirkungen aufgelistet.</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)</u></p> <p>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) trat bei Patienten unter der Behandlung mit NINLARO auf. PRES ist eine seltene, reversible, neurologische Störung, die sich mit epileptischen Anfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen und Sehstörungen zeigen kann. Eine Tomographie des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie, wird für die Bestätigung der Diagnose verwendet. Wenn Patienten PRES entwickeln, ist die Behandlung mit NINLARO abubrechen.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>„Außerhalb der Phase-III-Studie wurde selten über die folgenden</p>

	schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom.“
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Fehlende Informationen: Anwendung in Schwangerschaft / Stillzeit	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Schwangerschaft</u></p> <p>Frauen sollten während der Behandlung mit NINLARO vermeiden, schwanger zu werden. Wenn NINLARO während einer Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit NINLARO schwanger wird, sollte sie auf die potenzielle Gefahr für den Fötus hingewiesen werden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit NINLARO und für 90 Tage nach Beendigung der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:</u></p> <p>„<u>Orale Kontrazeptiva</u></p> <p>Wenn NINLARO zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</u></p> <p>„Da NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht wird, sind auch die Fachinformationen dieser beiden Arzneistoffe für weitere Informationen zu Fertilität,</p>

	<p>Schwangerschaft und Stillzeit zu berücksichtigen.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen</p> <p>Gebärfähige weibliche und zeugungsfähige männliche Patienten müssen während und bis zu 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. NINLARO wird bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.</p> <p>Wenn NINLARO zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten aus diesem Grund zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Die Anwendung von NINLARO während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da der Fötus bei Verabreichung an schwangere Frauen geschädigt werden kann. Frauen sollten während der Behandlung mit NINLARO eine Schwangerschaft vermeiden.</p> <p>Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von NINLARO bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>NINLARO wird in Kombination mit Lenalidomid verabreicht. Lenalidomid ist mit Thalidomid strukturverwandt, Thalidomid ist bekanntermaßen ein Humanteratogen, das schwere lebensbedrohliche Missbildungen verursacht. Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft genommen wird, ist eine teratogene Wirkung beim Menschen zu erwarten.</p> <p>Alle Patientinnen müssen die Vorgaben des Programms zur Schwangerschaftsverhütung für Lenalidomid einhalten, es sei denn, es kann zuverlässig nachgewiesen werden, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Bitte beachten Sie die aktuelle Fachinformation zu Lenalidomid.</p> <p><u>Stillzeit</u></p>
--	--

	<p>Es ist nicht bekannt, ob NINLARO oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Dazu liegen keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte aus diesem Grund abgebrochen werden.</p> <p>NINLARO wird in Kombination mit Lenalidomid verabreicht und aufgrund der Anwendung von Lenalidomid muss das Stillen beendet werden.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Fertilitätsstudien mit NINLARO wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Fehlende Informationen: Langzeit-Sicherheit	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine.
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine.
Quelle: (2, 3)	

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

Die beschriebenen Anforderungen bestehen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ixazomib.

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.

Es bestehen keine über die zuvor genannten Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung hinausgehenden Anforderungen.

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

Die beschriebenen Anforderungen bestehen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ixazomib.

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 Informationen in Abschnitt 3.4 wurden der aktuellen Fachinformation zu NINLARO[®], Stand November 2016, dem European Assessment Report zu NINLARO vom 15. September 2016 sowie dem EU Risk Management Plan, Version 1.3 vom 16. September 2016, entnommen.

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. Takeda. Fachinformation NINLARO[®] 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
2. EMA. Assessment Report NINLARO. 2016. 16.12.2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003844/human_med_001998.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
3. Takeda. Ixazomib EU Risk Management Plan. 2016.