

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 3 B

Kombination mit [...] Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach dem International Staging System	16
Tabelle 3-2: Definition eines behandlungsbedürftigen Rezidivs bzw. einer Krankheitsprogression und einer rezidierten und refraktären Erkrankung	17
Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Jahr 2012)	25
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2012)	25
Tabelle 3-5: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre	26
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	28
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-14: 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)	53
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	54
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des multiplen Myeloms.....	14
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2011 bis 2012)	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL	myelomassozierte Leichtketten (Amyloid Light-Chain)
ARDS	akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under The Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CA	chromosomale Abnormalitäten
ca.	circa
cm	Zentimeter
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia, Bone Disorder)
CrCL	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
d	Tag (Day)
d. h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
dl	Deziliter
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FLC	freie Leichtketten (Free Light-Chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde (Hour)
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosischemotherapie
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IC50	Inhibitory Constant
ICD	International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems
iFISH	Interphasen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
IMiD	immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
IU	International Unit
i.v.	intravenös
Kd	Carfilzomib (Kyprolis®) und Dexamethason
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib (Kyprolis®), Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
min	Minuten
mind.	mindestens

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MR	minimale Remission (Minimal Response)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Normgröße
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	oral (per os)
PET-CT	Positronenemissionstomographie-CT
P-gp	P-Glykoprotein
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
Rd	Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason
R-ISS	überarbeitetes (Revised) International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLIM	Plasmazellen im Knochenmark, freie Leichtketten, fokale Läsion im MRT (Clonal Bone Marrow Plasma Cells, Free Light Chains, Focal Lesion On MRI)
SMM	Smouldering multiples Myelom
sog.	sogenannt
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase-Enzyme
ULN	Upper Limit Of Normal
USA	United States Of America
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

Abkürzung	Bedeutung
Vd	Bortezomib (Velcade [®]) und Dexamethason
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µmol	Mikromol

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Dossier, Anwendungsgebiet B, wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) gegenüber der Vergleichstherapie Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Vd) auf Grundlage der relevanten Zulassungsstudie (ENDEAVOR) dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Carfilzomib (Kyprolis®) ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Amgen 2016).

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 12. August 2015 stattgefunden (Beratungsanforderung 2015-B-083) (G-BA 2015). Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

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

Die genannte zVT ist konsistent zu aktuellen Verfahren in der Indikation des multiplen Myeloms (Erwachsene mit mindestens einer Vortherapie) (G-BA 2016).

Für das vorliegende Dossier wird Bortezomib in Kombination mit Dexamethason als zVT gewählt. Die Wahl der zVT beruht auf der zur Verfügung stehenden Zulassungsstudie ENDEAVOR.

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.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Amgen. 2016. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2016.
2. Commission of the European Communities (EU Kommission). 2008. Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand der Information: 03.06.2008.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-083. Wirkstoff: Carfilzomib.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Elotuzumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick zur Erkrankung

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

Risikofaktoren

Zu den anerkannten Risikofaktoren für ein multiples Myelom gehören unter anderem Alter und Geschlecht. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt in der achten Lebensdekade (Palumbo et al. 2011a, Palumbo et al. 2011b, RKI 2015). Für Männer besteht im Vergleich zu Frauen eine höhere Inzidenz, die sich in den meisten Statistiken unabhängig von Alter und Ethnizität wiederfindet (Lamerz 2012, RKI 2015). Als weitere mögliche Risikofaktoren werden unter anderem eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Benzol sowie Adipositas und chronische Infektionen diskutiert. Eine familiäre Häufung ist selten, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko konnte jedoch für Verwandte ersten Grades nachgewiesen werden. Zudem sind Unterschiede im Erkrankungsrisiko verschiedener Ethnien bekannt. So ist die Inzidenzrate in der schwarzen Bevölkerung der USA höher als in der kaukasischen Bevölkerung. Die chinesische Bevölkerung weist die geringste Inzidenz auf (Landgren et al. 2006, Wallin et al. 2011).

Krankheitsverlauf und Diagnosekriterien

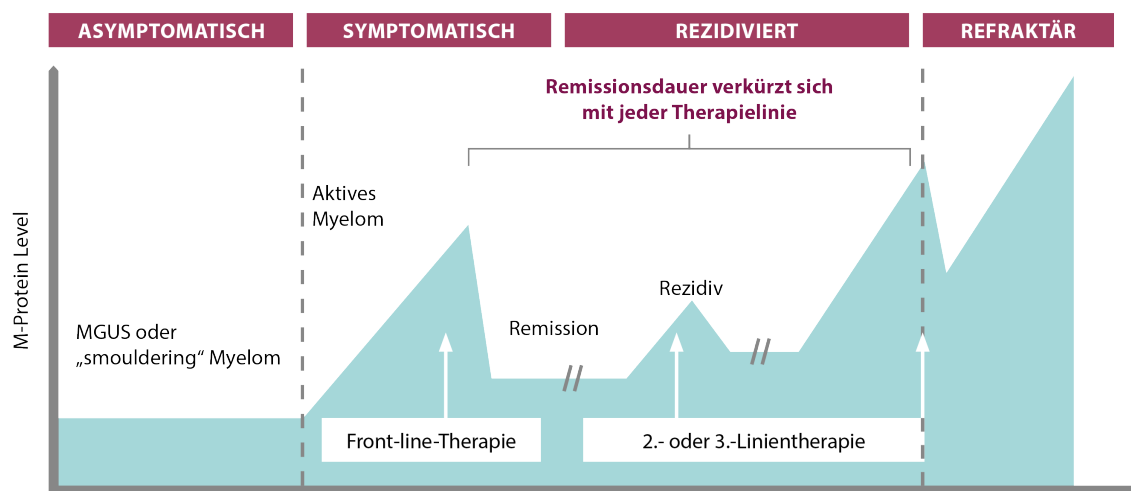
Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist bisher nicht exakt geklärt. Alle Patienten zeigen bereits in Vorstufen der Erkrankung genetische Veränderungen, die für das Entstehen von entarteten Plasmazellen mit verantwortlich sind. Was die Auslöser dieser genetischen Instabilitäten sind, ist jedoch derzeit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

Dem symptomatischen multiplen Myelom scheint regelhaft eine asymptomatische Vorstufe vorauszugehen, das sogenannte MGUS-Stadium (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) (Abbildung 3-1). In dieser Erkrankungsphase sind meist bereits geringe Mengen an monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar und M-Proteine zeigen sich bereits als pathologischer „Peak“ (sog. M-Gradient) in der Serumprotein-Elektrophorese oder als monoklonale Bande in der Immunfixationselektrophorese (Landgren et al. 2009, Weiss et al. 2009, Durie 2011, Palumbo et al. 2011a). An die MGUS schließt sich eine weitere asymptomatische Phase von unterschiedlicher Dauer an, in der die Erkrankung aber bereits als Myelom eingestuft wird und die sich durch eine höhere Tumormasse von der MGUS abgrenzt (Kyle et al. 2010, Rajkumar et al. 2014). Diese Phase wird als Smouldering multiples Myelom (SMM) bezeichnet und ist mit einem deutlich höheren Progressionsrisiko zum multiplen Myelom von 10 % pro Jahr – im Vergleich zu 1 % pro Jahr bei der MGUS – verbunden (Kyle et al. 2007) (Abbildung 3-1). Im Gegensatz zum meist symptomatischen multiplen Myelom wird eine Therapie der Erkrankung in den asymptomatischen Stadien MGUS und SMM aktuell in deutschen und internationalen Leitlinien außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen (DGHO 2013, Ludwig et al. 2014a, Rajkumar et al. 2014, NCCN 2016, Kumar et al. 2017, Moreau et al. 2017).

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

Ein Charakteristikum einer fortschreitenden Myelomerkrankung kann zudem das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (auch Extramedullary Disease) sein. Weichteilplasmozytome können in verschiedenen Geweben auftreten, häufig sind Weichteilgewebe nahe dem Achsenskelett, aber auch Leber, Niere, Haut, Brust, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem, Lymphknoten oder die oberen Atemwegen betroffen (Varettoni et al. 2010).

Weiterhin kann eine myelomassoziierte Leichtketten-(AL)-Amyloidose, bedingt durch Ablagerung fehlgefalteter M-Proteine in weiteren Organen, wie z. B. im Herz, im peripheren Nervensystem oder im Magen-Darm-Trakt, entstehen. In weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien kann das multiple Myelom in eine Plasmazelleukämie übergehen. Dies ist eine äußerst aggressive, maligne hämatologische Erkrankung, die mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist (Jelinek et al. 2015). Darüber hinaus bringen wiederkehrende Rezidive und eine zunehmende Refraktärität gegenüber den Therapieoptionen eine stete Verschlechterung der Lebensqualität mit sich und führen in der Regel zum Tod des Patienten (Kumar et al. 2004, Durie 2011, Jakubowiak 2012b, Kumar et al. 2012, Orłowski 2013) (Abbildung 3-1). Häufigste Todesursache sind erkrankungsbedingte Infektionen gefolgt von Blutungen und Nierenversagen (Oshima et al. 2001).



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

Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des multiplen Myeloms

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

Therapieindikation

Das therapiebedürftige multiple Myelom ist gemäß aktueller Leitlinien (DGHO 2013, Ludwig et al. 2014a, Rajkumar et al. 2014, NCCN 2016, Kumar et al. 2017, Moreau et al. 2017) wie folgt definiert:

- Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Plasmozytom und
- „myeloma defining events“ („SLIM“) und myelominduzierter Endorganschaden („CRAB“), hierbei muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein:
 - (S) $\geq 60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
 - (Li) Ratio der freien Leichtketten (FLC) im Serum (beteiligte zu nicht beteiligten Leichtketten ≥ 100 und betroffene Leichtketten ≥ 100 mg/l)
 - (M) >1 fokale Läsion in der Magnetresonanztomographie (MRT)

- (C) Hyperkalzämie: Serum-Calciumspiegel $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl) oder $>0,25$ mmol/l (>1 mg/dl) über der oberen Grenze des Normwertes
- (R) Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <40 ml pro Minute oder Serum-Kreatinin >177 μ mol/l (>2 mg/dl)
- (A) Anämie: Hämoglobin <10 g/dl oder mindestens 2 g/dl unter der unteren Grenze des Normwertes
- (B) Knochenläsionen: ≥ 1 osteolytische Läsion mittels Röntgenaufnahmen, Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie-CT (PET-CT)

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

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

Stadieneinteilung und Prognose

Die Prognose des multiplen Myeloms hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Alter des Patienten, seines Allgemeinzustandes, den Komorbiditäten, dem Stadium bzw. der Aggressivität der Erkrankung sowie zytogenetischen Faktoren oder dem Ansprechen auf die Therapie (Rajkumar 2013). Aktuell werden Patienten mit einem multiplen Myelom mit Hilfe des International Staging Systems (ISS) in drei prognostische Subgruppen eingeteilt. Hierbei werden die β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und der Serum-Albumin-Wert zum Diagnosezeitpunkt als prognostische Tumormarker berücksichtigt (Tabelle 3-1) (Kumar et al. 2004, Greipp et al. 2005, Kumar et al. 2012, Orłowski 2013, Moreau et al. 2017).

Darüber hinaus spielen zunehmend genetische Veränderungen in der Klassifizierung der Erkrankung eine Rolle, die mit adäquaten Techniken wie der Interphasen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (iFISH) und weiteren Techniken zur Bestimmung genetischer Muster identifiziert werden können (Kumar et al. 2009, Durie 2011, Kapoor et al. 2011, Munshi et al. 2011, Palumbo et al. 2015, Sonneveld et al. 2016), aber noch nicht flächendeckend den Eingang in die Routinediagnostik gefunden haben. Die International Myeloma Working Group (IMWG) empfiehlt seit 2015 die Verwendung eines überarbeiteten ISS (R-ISS) in klinischen Studien, das bestimmte chromosomale Abnormalitäten (CA) sowie den Biomarker Laktatdehydrogenase (LDH) als weitere Risikofaktoren berücksichtigt (Tabelle 3-1). Hiermit können die Patientensubgruppen besser definiert und die Prognose des einzelnen Patienten akkurater bestimmt werden (Palumbo et al. 2015). Hochrisiko-Patienten im Stadium III (ISS und R-ISS) haben eine kürzere Lebenserwartung als Patienten im Stadium I oder II (ISS oder R-ISS) (Terpos et al. 2010, Palumbo et al. 2015, Moreau et al. 2017). Ist mindestens eine der

genetischen Mutationen t(4;14), t(14;16), t(14;20), eine Deletion des Chromosoms 13, Hypodiploidie oder einer Deletion 17p nachweisbar, werden diese Patienten der Hochrisiko-Gruppe zugeordnet. Die mediane Lebenserwartung liegt in dieser Hochrisiko-Gruppe bei weniger als drei Jahren. Liegt eine Deletion 17p vor, gilt dies als Ultrahochrisiko. Patienten ohne derartige Charakteristika (ca. 75 % der Myelompatienten) werden weiterhin der Standardrisiko-Gruppe zugeordnet. Sie haben eine mediane Lebenserwartung von sechs bis sieben Jahren (Kapoor et al. 2011, Rajkumar 2013).

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

Stadium	ISS-Kriterien	R-ISS-Kriterien
I	Serum- β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin \geq 3,5 g/dl	ISS-Stadium I und Standardrisiko CA basierend auf iFISH und normales LDH
II	Weder Stadium I noch III	Weder R-ISS-Stadium I noch III
III	Serum- β_2 -Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l	ISS-Stadium III und entweder Hochrisiko CA basierend auf iFISH oder hohes LDH

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

Therapieziele

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

Als Standardbehandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms gilt – soweit möglich – die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) nach erfolgter Induktionstherapie. Diese zeigte im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie mit oder ohne weitere Substanzen (wie z. B. Bortezomib oder Lenalidomid) ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (Attal et al. 1996, Palumbo et al. 2014a, Attal et al. 2015). Wichtige Eignungskriterien für die Hochdosischemotherapie sind das biologische Alter, gute Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbiditäten (Palumbo et al. 2009, DGHO 2013). Für diejenigen Patienten, die initial nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, stehen aktuell Kombinationen mit Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid zur Verfügung.

Der einzige potentiell kurative Ansatz zur Behandlung des multiplen Myeloms ist nach derzeitigem Kenntnisstand die erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation, die aber nur bei sehr wenigen Patienten durchgeführt werden kann (Jakubowiak 2012a). Zudem gilt die allogene Stammzelltransplantation auch heute noch als experimentell und sollte laut aktueller Leitlinie der IMWG und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) nicht außerhalb klinischer Studien angewendet werden (Lokhorst et al. 2010, DGHO 2013, NCCN 2016, Kumar et al. 2017).

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

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

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

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

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

	Definition
Signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdopplung der M-Proteinkonzentration in zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 2 Monaten • Eines der folgenden Ereignisse in zwei aufeinanderfolgenden Messungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg der absoluten M-Proteinkonzentration im Serum von ≥ 1 g/dl ○ Anstieg der absoluten M-Proteinkonzentration im Urin ≥ 500 mg/24 h ○ Anstieg der beteiligten freien Leichtketten (FLC)-Werte von ≥ 20 mg/dl (plus einer abnormalen FLC-Ratio) oder ein Anstieg um ≥ 25 %
Klinisches Rezidiv	Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und/oder der Organdysfunktion (CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion).

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

Aktuelle Therapie bei Krankheitsprogress, Rezidiv und rezidivierter und refraktärer Erkrankung

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

Eine unmittelbare Intervention ist indiziert beim Nachweis von CRAB-Kriterien oder einer Hyperviskosität (Durchblutungsstörungen durch Blutverdickung), die eine Therapie erforderlich machen (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b,

Palumbo et al. 2014b). Insbesondere eine krankheitsbedingte Schädigung der Niere erfordert eine umgehende und schnell wirksame Therapie, um ein Nierenversagen zu vermeiden (San-Miguel et al. 2008, DGHO 2013).

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

Gegenwärtig stehen für progrediente Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, folgende zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung:

- Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib als Monotherapie sowie Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin
- Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason
- Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie in Kombination mit Dexamethason
- Ixazomib (Ninlaro®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab (Darzalex®) in Monotherapie als auch in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Aktuelle Leitlinien geben keine eindeutige Empfehlung für die Therapie des rezidierten Myeloms (DGHO 2013, NCCN 2016, Kumar et al. 2017), da die Wahl des Therapiebeginns und des Behandlungsregimes in dieser Situation in der Regel individuell getroffen wird. Hierbei sollten patientenspezifische sowie krankheits- und therapierelevante Faktoren berücksichtigt werden (Goldschmidt et al. 2014):

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

Die **Lebensqualität** der Patienten verschlechtert sich mit zunehmender Krankheitsprogression (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014). Daher ist eine rasche Symptomkontrolle

und Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit („symptomfreie Zeit“) durch eine effektive und möglichst nebenwirkungsarme Behandlung eines der wichtigsten Therapieziele. Sofern eine sehr gute partielle oder tiefere Remission nicht möglich ist, sollte zumindest eine Reduktion der Tumorlast angestrebt werden, um die Lebensqualität der Patienten möglichst zu verbessern oder eine weitere Verschlechterung zu vermeiden (DGHO 2013).

Patienten im Rezidiv befinden sich häufig in einem fortgeschrittenen Alter und schlechten Gesundheitszustand. Letzterer wird hervorgerufen durch die Krankheitsprogression, altersbedingte Komorbiditäten und kumulierte Toxizitäten der Vortherapien. Insbesondere periphere Neuropathien gehören zu den wichtigsten krankheits- und therapiebedingten Komplikationen und sollten daher wie alle kurz- und langfristig belastenden **Nebenwirkungen** der Therapie so weit wie möglich reduziert oder sogar vermieden werden (Gay et al. 2010, Jakubowiak 2012b, Richardson et al. 2012).

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

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst zulassungsgemäß erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung, sowie der individuellen Therapieziele und Behandlungsstrategien, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen, sehr effektiven und gut verträglichen Therapieregimen. Nur eine breite Auswahl an Therapieoptionen erlaubt eine flexible und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste Therapie, um einen weiteren Krankheitsprogress möglichst lange aufzuschieben und die Lebensqualität weitestgehend zu verbessern oder zumindest zu erhalten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie des multiplen Myeloms, ist die Lebenserwartung der Patienten nach wie vor stark reduziert und fast alle Patienten erleiden weiterhin wiederholte Rezidive mit zunehmender Refraktärität. Aus diesem Grund gilt die Erkrankung noch immer als unheilbar. Erschwert wird eine erfolgreiche Therapie bei rezidierten Patienten durch eine komplexe therapeutische Herausforderung, bedingt durch patientenindividuelle und krankheitsspezifische Faktoren. Hier spielen vor allem die zunehmende krankheits- oder patientenbedingte Morbidität, aber auch die therapiebedingte, teils kumulative Toxizität eine zentrale Rolle (Durie 2011, Jakubowiak 2012b). Es besteht daher besonders in der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms ein hoher Bedarf an einer größtmöglichen Auswahl an effektiven und gut verträglichen Therapieregimen, um eine flexible und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie an die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste, bestmögliche Therapie zu erlauben.

Überleben und Ansprechen

Ende 2015 wurde die Dreifachkombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) zugelassen. Diese zeigte bei Rezidivpatienten eine bis dahin nicht erreichte signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % gegenüber Lenalidomid und Dexamethason (Rd) und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate auf 26,3 Monate.

Da die meisten verfügbaren Dreifachkombinationen Lenalidomid beinhalten, steht insbesondere für Patienten, für die eine immunmodulierende Substanz (IMiD)-haltige Therapie nicht in Frage kommt, z. B. aufgrund patientenbedingter Faktoren (Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Komorbiditäten oder Kontraindikation) oder therapiebedingter Faktoren (vorherige Substanzexposition, Unverträglichkeit, Toxizitäten, Refraktärität) aktuell im Wesentlichen die Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Nooka et al. 2015) und die Dreifachkombination aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason zur Verfügung. Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) ist bisher die einzige Zweifachkombination, die im direkten klinischen Head-to-Head-Vergleich gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) geprüft wurde. Die mit Carfilzomib gezeigte Verdopplung des kompletten Ansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens, die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und die deutlich reduzierte Rate schwerer peripherer Neuropathien gegenüber Bortezomib unterstreichen die hohe Wirksamkeit dieser Substanz (Dimopoulos et al. 2015).

Morbidität

Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom leiden aufgrund ihres höheren Alters und fortgeschrittenen Krankheitszustands oft unter mehreren Komorbiditäten. Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen über 50 % der Patienten mindestens eine Komorbidität auf und mit jeder Therapielinie wächst dieser Anteil (Yong et al. 2015). Nierenfunktionsstörungen gehören mit bis zu 40 % zu den häufigsten krankheitsbedingten Komplikationen des rezidivierten Myeloms (Richardson et al. 2005, Kleber et al. 2009, Fukushima et al. 2011, Krejci et al. 2011, Burnette et al. 2013). Etwa 10 % dieser Patienten erleiden ein akutes Nierenversagen und benötigen eine Dialyse. Aufgrund der Nierentoxizität kann z. B. Lenalidomid in dieser Situation dosisreduziert eingesetzt werden. In diesen Fällen ist jedoch eine umgehende Behandlung mit einem effektiven und rasch wirkenden Medikament angezeigt, denn eine schnelle Tumorreduktion und Minimierung der nephrotoxischen M-Proteine ist für den Therapieerfolg entscheidend (DGHO 2013). Daher ist in dieser Therapiesituation ein rasch wirkender Proteasom-Inhibitor, entweder nur in Kombination mit Dexamethason allein (Kd) oder auch in der Dreifachkombination (KRd) besonders geeignet, um die Tumorlast deutlich zu verringern. Weitere Umstände, die eine Therapie mit Lenalidomid erschweren sind z. B. das Vorliegen von Risikofaktoren für tiefe Beinvenenthrombosen oder Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen. Liegt zudem eine durch Bortezomib oder Bortezomib-Kombinationen bedingte Vorschädigung (insbesondere periphere Neuropathien) oder eine myelombedingte periphere Neuropathie vor (ca. 3 bis 15 % der Patienten sind betroffen) (Richardson et al. 2009, Ludwig et al. 2014a), gibt es derzeit wenige Therapiealternativen. Gerade periphere Neuropathien gehören zu den häufigsten und schweren Komplikationen im Therapieverlauf, die bis zu einer vollkommenen Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit der Patienten führen können (Hurtz et al. 2014) und unbedingt vermieden werden sollen (Richardson et al. 2012) (siehe hierzu auch Abschnitt „Sicherheit“).

Insgesamt sind aufgrund der vielfachen Komorbiditäten und des erhöhten Risikos für Begleiterkrankungen effiziente und gut verträgliche Substanzkombinationen weiterhin dringend erforderlich.

Lebensqualität

Die Symptomatik des multiplen Myeloms geht bei fortschreitender Erkrankung, steigender Anzahl an Komorbiditäten und mit zunehmender Refraktärität auf die Therapie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einher (Mols et al. 2012, Acaster et al. 2013, Jordan et al. 2014). Die Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität ist daher eines der wichtigsten Therapieziele beim rezidivierten multiplen Myelom. Eine rasche Symptomkontrolle und eine Ausweitung der progressionsfreien Zeit („symptomfreie Zeit“) stehen dabei ebenso im Vordergrund wie die Minimierung der Nebenwirkungen der Behandlung. Fatigue, Knochenschmerzen, unspezifische Schmerzen, Kribbeln und Benommenheit werden von Myelompatienten als besonders unangenehm bewertet (Mols et al. 2012). Auch Angstsymptome und Anzeichen einer Depression wurden bei bis zu einem Viertel der Myelompatienten beschrieben (Molassiotis et al. 2011, Bumedel et al. 2012). Insbesondere die periphere Neuropathie kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich

einschränken und bis hin zu vollkommener Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen. Starke Schmerzen und erhebliche Einschränkungen der Alltagsaktivitäten wie beispielsweise Schreiben, Gehen oder Greifen nach Gegenständen erleben die betroffenen Patienten als belastend. Diese Einschränkungen machen die Erkrankung für den Patienten allgegenwärtig (Hurtz et al. 2014). Zahlreiche Studien bestätigen den negativen Einfluss peripherer Neuropathien auf die Lebensqualität der Patienten (Mols et al. 2014, Beijers et al. 2016). So zeigte Beijers et al. eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung aller Funktionsskalen und der globalen Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30). Daher bedarf es effektiver und zugleich besser verträglicher Substanzen, die einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität leisten können.

Sicherheit

Therapiebedingte Toxizitäten können einen Behandlungsabbruch oder Dosisanpassungen notwendig machen und eine erfolgreiche Therapie erschweren. Besonders nach mehreren durchlaufenen Therapielinien und Einsatz verschiedener Substanzen können kumulative Toxizitäten auftreten. Im schlimmsten Fall stehen keine Therapiealternativen mehr zur Verfügung, die ein vertretbares Nutzen-Risiko-Profil aufweisen. Eine der wichtigsten therapiebedingten Komplikationen bei der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms sind periphere Neuropathien (oft in Folge einer Behandlung mit Bortezomib (-Kombinationen)), Thrombozytopenie, Neutropenie, Infektionen und gastrointestinale Erkrankungen (Gay et al. 2010, Jakubowiak 2012b).

Bis zu 75 % der Myelompatienten leiden an einer teilweise irreversiblen therapiebedingten peripheren Neuropathie, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen kann (Cavaletti et al. 2010, Mohty et al. 2010, Richardson et al. 2012, Beijers et al. 2016). Eine schwere periphere Neuropathie tritt in bis zu 13 % der Fälle unter einer Bortezomib-Therapie auf. Sie kann mit starken Schmerzen oder einer Einschränkung der Selbstversorgung verbunden sein, aber auch Hilfsmittel erforderlich machen und teilweise lebensbedrohlich sein (Grad ≥ 3) (Richardson et al. 2005, Palumbo et al. 2006, Facon et al. 2007, Palumbo et al. 2008, Hulin et al. 2009, Waage et al. 2010, Wijermans et al. 2010, Palumbo et al. 2011a, Jakubowiak 2012b, Martin et al. 2013). Selbst Patienten, die eine periphere Neuropathie Grad 2 erfahren, berichten von Symptomen, die ihren Alltag einschränken (Richardson et al. 2006). Auch bei subkutaner Applikation von Bortezomib treten häufig Neurotoxizitäten auf. In klinischen Studien kam es noch bei 6 % der Patienten zu einer schweren peripheren Neuropathie (Grad ≥ 3) (Moreau et al. 2011). Carfilzomib kann dieses Problem umgehen, da es nur minimal zu Nervenschädigungen führende Off-target-Aktivität besitzt.

Lenalidomid wirkt myelosuppressiv und kann zu Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsrisiko führen. Eine Grad 3/4 Neutropenie bzw. Thrombozytopenie tritt bei ca. 35 % bzw. 13 % der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie auf (Dimopoulos et al. 2009). Diese Therapieebenenwirkungen können zwar meist durch Dosisanpassung und/oder die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren vermieden oder behandelt werden,

dennoch können sie eine optimale Wirksamkeit beeinträchtigen. Lenalidomid und Thalidomid erhöhen zudem das Risiko für z. T. lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen. Zudem wurden bei Lenalidomid-vorbehandelten Patienten mehr Zweitneoplasien sowie akute myeloische Leukämien und Morbus Hodgkin beobachtet (Celgene 2017). Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit einer mäßig oder stark eingeschränkten Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden Dosisanpassungen empfohlen, um die Verträglichkeit der Substanz zu gewährleisten (Celgene 2017).

Durch Carfilzomib kann der hohe Bedarf an effizienten Therapien beim rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myelom, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen, gedeckt werden. Dies gilt sowohl für Patienten, die eine IMiD-haltige Therapie erhalten können für die hochwirksame Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) als auch für Patienten, die für eine Behandlung mit einem IMiD nicht in Frage kommen für die Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason (Kd).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung und repräsentiert weniger als 2 % aller Krebserkrankungen in Deutschland (RKI 2015).

Quellen zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz

Epidemiologisches Krebsregister des Robert Koch-Instituts

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des multiplen Myeloms (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems (ICD)-10 C90.-) in Deutschland wurde die 10. Auflage der gemeinsamen Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) „Krebs in Deutschland“ verwendet, in der Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer ausgewertet wurden (RKI 2015). Diese Analysen sind in Fachkreisen anerkannt und wurden bereits in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib in der Indikation multiples Myelom herangezogen (G-BA 2016a, G-BA 2017b).

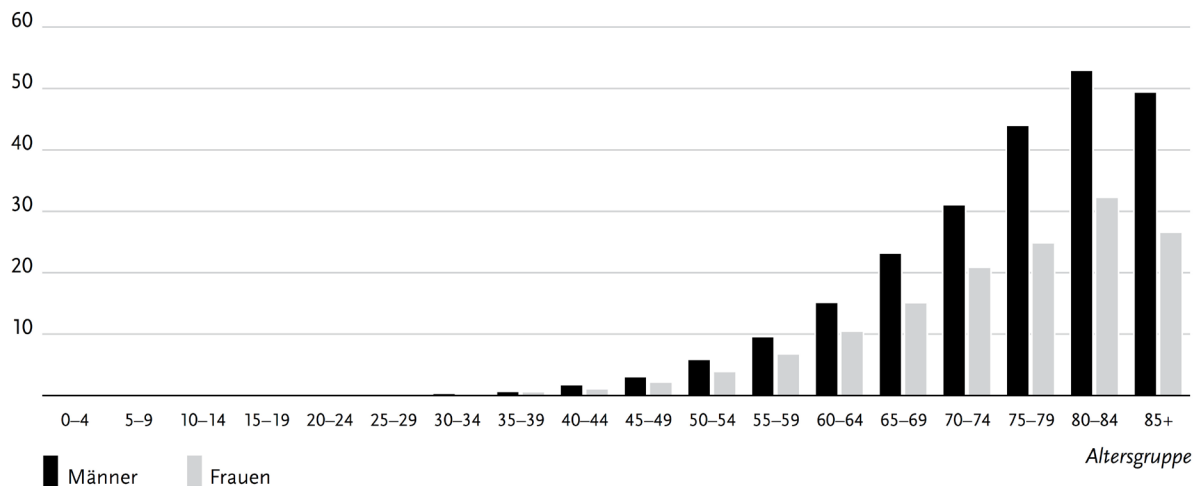
Inzidenz

Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Jahr 2012)

	Gesamt	Weiblich	Männlich
Inzidenz	6.340	2.850	3.490
Quelle: (RKI 2015)			

Die Inzidenz des multiplen Myeloms wurde für das Jahr 2012 auf 6.340 Neuerkrankungen geschätzt (Tabelle 3-3) (RKI 2015).

Das multiple Myelom tritt allgemein etwas häufiger bei Männern auf (Lamerz 2012, RKI 2015). Dies spiegelt sich auch in der geschlechtsspezifischen Inzidenz wider, wonach 55 % der Neuerkrankungen im Jahr 2012 Männer betrafen (RKI 2015).



Quelle: modifiziert nach RKI 2015

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

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

5-Jahresprävalenz

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2012)

	Gesamt	Weiblich	Männlich
5-Jahresprävalenz	18.900	8.400	10.500
Quelle: (RKI 2015)			

Die 5-Jahresprävalenz erfasst alle noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu am multiplen Myelom erkrankt waren. Für das Jahr 2012 wurde eine 5-Jahresprävalenz von 18.900 Patienten ermittelt (Tabelle 3-4) (RKI 2015).

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

Für das Jahr 2016 prognostizieren das RKI und die GEKID basierend auf einer linearen Trend-Fortschreibung der vergangenen zehn Jahre eine Inzidenz von 6.800 Patienten sowie eine 5-Jahresprävalenz von 20.131 Patienten (RKI 2015). Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate, werden im Folgenden die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben (Tabelle 3-5, vgl. auch (Amgen 2015, Amgen 2016)).

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

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

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

Ausgehend von einer Inzidenz von 6.500 Patienten beträgt das ermittelte Wachstum von 2011 bis 2016 0,74 %. Mittels der anschließenden linearen Fortschreibung ergibt sich hieraus für das Jahr 2017 eine Inzidenz von 6.851 Patienten und für das Jahr 2022 eine Inzidenz von 7.109 Patienten (Tabelle 3-5).

Für die 5-Jahresprävalenz ergibt sich ein Wachstum für den Zeitraum 2011 bis 2012 von 1,59 %. Aufgrund der hierauf basierenden Prognose lässt sich für das Jahr 2017 eine zu

erwartende 5-Jahresprävalenz von 20.452 Patienten und für das Jahr 2022 von 22.131 Patienten schätzen (Tabelle 3-5).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein	5.434-8.093 ^a	4.700-7.000 ^b
<p>a: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der GKV-Patienten berechnet (86,5 %). b: Anzahl der GKV-Patienten wurde in den vorangegangenen Nutzenbewertungen zum Wirkstoff Carfilzomib bereits festgelegt (G-BA 2016b, G-BA 2017a). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, bereits festgelegt (G-BA 2016b, G-BA 2017a).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Beträchtlich	4.700-7.000

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb des Anwendungsgebiets. Die Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegt demnach bei 4.700 bis 7.000 Patienten. Die tatsächlich zu erwartende Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Carfilzomib in Frage kommen, ist deutlich geringer. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist abschließend aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason weist im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason einen beträchtlichen Zusatznutzen auf (siehe Modul 4B).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur epidemiologischen Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.3 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (16.06.2017). Als Ergebnis wurde die Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI und der GEKID als verlässliche und von Experten anerkannte Quelle identifiziert. Aus dieser Publikation wurden bundesweit erhobene Daten der Krebsregister der Bundesländer zu Inzidenz, Prävalenz und Prognosen für die zu erwartende Änderung für die nächsten fünf Jahre ermittelt. Diese Datenquelle wurde in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib herangezogen. Die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde aus den Beschlüssen des G-BA zu den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Acaster S., Gaugris S., et al. 2013. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer*, 21(2): S599-607.
2. Amgen. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 3 A. Stand: 15.12.2015. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15_Modul3A_Carfilzomib.pdf
3. Amgen. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 3 A. Stand: 29.07.2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1649/2016-07-29_Modul3A_Carfilzomib.pdf
4. Attal M., Harousseau J.L., et al. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med*, 335(2): S91-97.
5. Attal M., Lauwers-Cances V., et al. 2015. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). Oral Abstract Session: 731. *Clinical Autologous Transplantation: Results I. Abstract 391. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA)*.
6. Beijers A.J., Vreugdenhil G., et al. 2016. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer*, 24(6): S2411-2420.
7. Brioli A., Melchor L., et al. 2014. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 165(4): S441-454.
8. Bumeder I. & Oduncu F.S. 2012. Kapitel: Lebensqualität. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
9. Burnette B.L., Dispenzieri A., et al. 2013. Treatment trade-offs in myeloma: A survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies. *Cancer*, 119(24): S4308-4315.
10. Cavaletti G. & Jakubowiak A.J. 2010. Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. *Leuk Lymphoma* 51(7): S1178-1187.
11. Celgene. 2017. Fachinformation zu REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. *Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung)*, Stand der Information September 2013.
13. Diebold J., Horny H.-P., et al. 2012. Kapitel: Formenkreis der Plasmazellneoplasien. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
14. Dimopoulos M.A., Chen C., et al. 2009. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 23: S2147–2152.
15. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2015. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 17(1): S27-38.

16. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): S1467-1473.
17. Durie B.G. 2011. Concise Review of the Disease and Treatment Options. Multiple Myeloma. 2011/2012 Edition. International Myeloma Foundation.
18. Durie B.G., Moreau P., et al. 2012. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *J Clin Oncol*, 30 (Suppl; abstr 8095).
19. Facon T., Mary J.Y., et al. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370(9594): S1209-1218.
20. Fukushima T., Nakamura T., et al. 2011. Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events. *Anticancer Res*, 31(6): S2297-2302.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Carfilzomib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. 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. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017a. 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 (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255.pdf
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf
25. Gay F. & Palumbo A. 2010. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Med Oncol*, 27 (Suppl 1): S43-52.
26. Gentile M., Recchia A.G., et al. 2012. Emerging biological insights and novel treatment strategies in multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs*, 17(3): S407-438.
27. Goldschmidt H., Raab M.S., et al. 2014. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Der Onkologe*, 20(3): S250-256.
28. Greipp P.R., San Miguel J., et al. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23(15): S3412-3420.

29. Hulin C., Facon T., et al. 2009. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*, 27(22): S3664-3670.
30. Hurtz H.-J., Knauf W., et al. 2014. Multiple myeloma and neurotoxicity: Patient-reported and physician-recorded findings from the German prospective TLN Registry and the LyTox project. Posterdiskussion: Multiples Myelom II. Poster P861. Conference: Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH (Hamburg, Germany). *Oncol Res Treat*, 37 (Suppl. 5): S286.
31. Jakubowiak A. 2012a. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hema*, 49 (3 Suppl 1): S16-32.
32. Jakubowiak A. 2012b. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Semin Hema*, 49(3 Suppl 1): S1-2.
33. Jelinek T., Kryukov F., et al. 2015. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol*. 95(1): S16-26.
34. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*, 22(2): S417-426.
35. Kapoor P. & Rajkumar S.V. 2011. Update on risk stratification and treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Int J Hematol* 94(4): S310-320.
36. Kleber M., Ihorst G., et al. 2009. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *Eur J Haematol*. 83(6): S519-527.
37. Krejci M., Gregora E., et al. 2011. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Ann Hematol*, 90(12): S1441-1447.
38. Kumar S.K., Therneau T.M., et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 79(7): S867-874.
39. Kumar S.K., Rajkumar S.V., et al. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111(5): S2516-2520.
40. Kumar S.K., Mikhael J.R., et al. 2009. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 84(12): S1095-1110.
41. Kumar S.K., Lee J.H., et al. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26(1): S149-157.
42. Kumar S.K., Callander N.S., et al. 2017. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 15(2): 230-269.
43. Kyle R.A., Remstein E.D., et al. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356(25): S2582-2590.
44. Kyle R.A. & Rajkumar S.V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1): S3-9.
45. Kyle R.A., Durie B.G., et al. 2010. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 24(6): S1121-1127.
46. Lamerz R. 2012. Kapitel: Epidemiologie. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.

47. Landgren O., Linet M.S., et al. 2006. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer*, 118(12): S3095-3098.
48. Landgren O., Kyle R.A., et al. 2009. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 113(22): S5412-5417.
49. Lokhorst H., Einsele H., et al. 2010. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 28(29): S4521-4530.
50. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): S981-992.
51. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): S829-844.
52. Martin T.G., Panjabi S., et al. 2013. Association of treatment induced peripheral neuropathy (TIPN) with treatment patterns and outcomes in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Blood*, 122(21): S1750.
53. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2): S311-319.
54. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2012. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*, 26(1): S73-85.
55. Molassiotis A., Wilson B., et al. 2011. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psycho-Oncology*, 20(1): S88-97.
56. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): S311-319.
57. Mols F., Beijers T., et al. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 22(8): S2261-2269.
58. Moreau P., Pylypenko H., et al. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12(5): S431-440.
59. Moreau P., San Miguel J., et al. 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*(0): 1-11.
60. Munshi N.C., Anderson K.C., et al. 2011. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 117(18): S4696-4700.
61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
62. Nooka A.K., Kastritis E., et al. 2015. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 125(20): S3085-3099.
63. Orłowski R.Z. 2013. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials. *Semin Oncol*, 40(5): S634-651.

64. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): S1-5.
65. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2006. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367(9513): S825-831.
66. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2008. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*, 112(8): S3107-3114.
67. Palumbo A., Sezer O., et al. 2009. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 23(10): S1716-1730.
68. Palumbo A. & Anderson K. 2011a. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11): S1046-1060.
69. Palumbo A., Mateos M.V., et al. 2011b. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood Rev*, 25(4): S181-191.
70. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014a. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371(10): S895-905.
71. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014b. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): S587-600.
72. Palumbo A., Avet-Loiseau H., et al. 2015. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33(26): S2863-2869.
73. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): S4691-4695.
74. Rajkumar S.V. 2013. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 88(3): S226-235.
75. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15(12): S538-548.
76. Richardson P.G., Sonneveld P., et al. 2005. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352(24): S2487-2498.
77. Richardson P.G., Briemberg H., et al. 2006. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 24(19): S3113-3120.
78. Richardson P.G., Xie W., et al. 2009. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol*, 27(21): S3518-3525.
79. Richardson P.G., Delforge M., et al. 2012. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*, 26(4): S595-608.
80. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012 (10. Ausgabe). http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf
81. Röllig C., Knop S., et al. 2015. Multiple myeloma. *Lancet*, 385(9983): S2197-2208.

82. San-Miguel J.F., Richardson P.G., et al. 2008. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*, 22(4): 842-849.
83. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., et al. 2016. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 127(24): S2955-2962.
84. Terpos E., Katodritou E., et al. 2010. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 85(2): S114-119.
85. Varettoni M., Corso A., et al. 2010. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*, 21(2): S325-330.
86. Waage A., Gimsing P., et al. 2010. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 116(9): S1405-1412.
87. Wallin A. & Larsson S.C. 2011. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*, 47(11): S1606-1615.
88. Weiss B.M., Abadie J., et al. 2009. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 113(22): S5418-5422.
89. Wijermans P., Schaafsma M., et al. 2010. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 28(19): S3160-3166.
90. Yong K., Delforge M., et al. 2015. Multiple Myeloma Management: Outcomes in Real-World Practice. Session Multiple Myeloma - Clinical 3. P649. Conference: European Hematology Association (EHA) meeting 2015 (Vienna, Austria).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-6 bis 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 ^a pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m ² i.v. an d 1,2 und 56 mg/m ² i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-13: 56 mg/m ² i.v. an d 1,2,8,9,15,16	13 (78 d: je 6 d in 13 Zyklen)	6
Dexamethason		20 mg p.o. oder i.v an d 1,2,8,9,15,16,22,23	13 (104 d: je 8 d in 13 Zyklen)	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	8 ^b (32 d: je 4 d)	4
Dexamethason		20 mg p.o. an d 1,2,4,5,8,9,11,12 der 21-tägigen Zyklen	8 ^b (64 d: je 8 d)	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen ^a pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib als Monotherapie				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	10 ^b (40 d: je 4 d)	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m ² i. v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	17 ^b (68 d: je 4 d)	4
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin		30 mg/m ² i.v. an d 4 der 21-tägigen Zyklen	17 ^b (17 d: je 1 d)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	25 mg p.o. an d 1-21 der 28-tägigen Zyklen	13 (273 d: je 21 d)	21
Dexamethason		Zyklus 1-4: 40 mg p.o. oder i.v. an d 1-4, 9-12, 17-20 der 28-tägigen Zyklen Zyklus 5-13: 40 mg p.o. oder i.v. an d 1-4 der 28-tägigen Zyklen	13 (84 d: je 12 d in Zyklus 1-4 und 4 d in Zyklus 5-13)	Zyklus 1-4: 12 Zyklus 5-13: 4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Eine Behandlung entspricht einem Zyklus. b: Laut Fachinformation ergibt sich jeweils eine Spanne für die Anzahl an Zyklen. Die angegebene Behandlungsdauer erfasst die maximal mögliche Behandlungsdauer. bzw.: beziehungsweise; d: Tag; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; s.c. subkutan; z. B.: zum Beispiel.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-8 bezieht sich auf erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und für die gemäß der Zulassung Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason indiziert ist.

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

In 28-tägigen Zyklen wird Carfilzomib intravenös über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) angewendet, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhephase (Tag 17 bis 28). Die Behandlung mit Carfilzomib beginnt im ersten Zyklus mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 und wird an Tag 8, 9, 15 und 16 mit 56 mg/m² (maximale Dosis von 123 mg) fortgeführt. In den darauffolgenden Zyklen 2 bis 13 werden 56 mg/m² Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 angewendet (Amgen 2016).

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

In 21-tägigen Zyklen wird Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m² intravenös oder subkutan an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert (Janssen-Cilag 2016). Bei Patienten, für die nach vier Zyklen ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung bestätigt wurde, kann die Therapie für maximal vier weitere Zyklen fortgesetzt werden. Es ergibt sich daher eine Gesamtbehandlungsdauer von acht Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an Tag 1 bis 5 und 8 bis 12 des 21-tägigen Zyklus in der Dosierung 40 mg oral angewendet (Janssen-Cilag 2016).

Bortezomib als Monotherapie

In 21-tägigen Zyklen wird Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m² intravenös oder subkutan an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert (Janssen-Cilag 2016). In der Fachinformation wird für Patienten, für die ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde, eine Weiterbehandlung von zwei Zyklen empfohlen. Für Patienten, die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, aber auf die Therapie ansprechen empfiehlt die Fachinformation eine Behandlungsdauer von acht Zyklen. Daher wird im Folgenden von einer Gesamtbehandlungsdauer von zehn Zyklen ausgegangen.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin*Bortezomib*

In 21-tägigen Zyklen wird Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m² intravenös oder subkutan an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert (Janssen-Cilag 2016). In der Fachinformation wird für Patienten, für die ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde, eine Weiterbehandlung von zwei Zyklen empfohlen. Bei Patienten, die nicht progredient sind und die Therapie vertragen, kann eine Behandlungsdauer von bis zu acht Zyklen angewendet werden. Sinkt der M-Protein-Spiegel nach acht Zyklen weiter ab, kann die Behandlung gemäß Fachinformation fortgesetzt werden. Somit ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 17 Zyklen, die nachfolgend berücksichtigt wird.

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird an Tag 4 des 21-tägigen Zyklus in der Dosierung 30 mg/m² intravenös angewendet (Janssen-Cilag 2016).

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Lenalidomid wird täglich von Tag 1 bis 21 des 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 25 mg oral angewendet (Celgene 2017). Eine Limitierung der Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformation nicht erforderlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in der Dosierung 40 mg oral angewendet (Celgene 2017). Die Behandlung mit Dexamethason beginnt in den Zyklen 1 bis 4 an Tag 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des 28-tägigen Zyklus. In den darauffolgenden Zyklen 5 bis 13 wird die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 fortgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m ² i.v. an d 1,2 und 56 mg/m ² i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-13: 56 mg/m ² i.v. an d 1,2,8,9,15,16	78
Dexamethason		20 mg p.o. oder i.v. an d 1,2,8,9,15,16,22,23	104
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	32
Dexamethason		20 mg p.o. an d 1,2,4,5,8,9,11,12 der 21- tägigen Zyklen	64
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib als Monotherapie			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	40 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	68 ^c
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin		30 mg/m ² i.v. an d 4 der 21-tägigen Zyklen	17 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	25 mg p.o. an d 1-21 der 28- tägigen Zyklen	273 ^b
Dexamethason		Zyklus 1-4: 40 mg p.o. oder i.v. an d 1-4, 9-12, 17-20 der 28-tägigen Zyklen Zyklus 5-13: 40 mg p.o. oder i.v. an d 1-4 der 28-tägigen Zyklen	84 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Eine Behandlung entspricht einem Zyklus. b: Laut Fachinformation ergibt sich jeweils eine Spanne für die Anzahl an Zyklen. Die angegebene Behandlungsdauer erfasst die maximal mögliche Behandlungsdauer. bzw.: beziehungsweise; d: Tag; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; s.c.: subkutan; z. B.: zum Beispiel.</p>			

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

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

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

Die Therapie mit Bortezomib wird jeweils in einem 21-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet. Bei einer Behandlungsdauer von acht Zyklen entspricht das insgesamt 32 Behandlungstagen.

Dexamethason

Dexamethason wird je Behandlungsjahr an 64 Behandlungstagen (acht Tage je Zyklus) angewendet.

Bortezomib als Monotherapie

Die Therapie mit Bortezomib wird jeweils in einem 21-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet. Bei einer Behandlungsdauer von 10 Zyklen entspricht das insgesamt 40 Behandlungstagen.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin*Bortezomib*

Die Therapie mit Bortezomib wird jeweils in einem 21-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet. Bei einer Behandlungsdauer von 17 Zyklen entspricht das insgesamt 68 Behandlungstagen.

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird jeweils an Tag 1 der 21-tägigen Zyklen angewendet. Je Behandlungsjahr mit 17 Zyklen, ergeben sich 17 Behandlungstage.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

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

Dexamethason

Dexamethason wird je Behandlungsjahr an 84 Behandlungstagen (zwölf Tage je Zyklus 1 bis 4, je vier Tage ab Zyklus 5) angewendet.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	78	Zyklus 1: 20 mg/m ² i.v. an d 1,2 und 56 mg/m ² i.v. an d 8,9,15,16 Zyklus 2-13: 56 mg/m ² i.v. an d 1,2,8,9,15,16	8.119,44 mg
Dexamethason		104	20 mg p.o. oder i.v. an d 1,2,8,9,15,16,22,23	2.080,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	32 ^a	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	78,62 mg
Dexamethason		64 ^a	20 mg p.o. an d 1,2,4,5,8,9,11,12 der 21-tägigen Zyklen	1.280,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib als Monotherapie				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	40 ^a	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	98,28 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die	68 ^a	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. an d 1,4,8,11 der 21-tägigen Zyklen	167,08 mg

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)
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin	mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	17 ^a	30 mg/m ² i.v. an d 4 der 21-tägigen Zyklen	963,90 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	273	25 mg p.o. an d 1-21 der 28-tägigen Zyklen	6.825,00 mg
Dexamethason		84	Zyklus 1-4: 40 mg p.o. oder i.v. an d 1-4, 9-12, 17-20 der 28-tägigen Zyklen Zyklus 5-13: 40 mg p.o. oder i.v. an d 1-4 der 28-tägigen Zyklen	3.360,00 mg
<p>a: Maximale Behandlungsdauer: Für Patienten, die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, aber auf die Therapie ansprechen (gemäß Fachinformation).</p> <p>bzw.: beziehungsweise; d: Tag; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; p.o.: oral.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

Für Carfilzomib ist in der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index eine Defined Daily Dose (DDD)-Angabe von 10,00 mg aufgeführt (ATC-Code L01XX45) (WiDO 2017). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs

pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die angegebene DDD nicht der Dosierung von Carfilzomib in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) berechnet (Amgen 2016, WIdO 2017). Hierfür wurde gemäß des Vorgehens des G-BA für einen unisex-Standardpatienten mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg eine Körperoberfläche von 1,89 m² (DuBois-Formel) ermittelt (DESTATIS 2014).

Jahresdurchschnittsverbrauch (365 Tage; Zyklus 1 bis 13):

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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib liegt bei 8.119,44 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und der wirtschaftlichsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich pro Behandlungsjahr ein Verbrauch von 154 Durchstechflaschen à 10 mg, 78 Durchstechflaschen à 30 mg sowie 76 Durchstechflaschen à 60 mg.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit multiplem Myelom aufgrund ihres Alters und ihres allgemeinen Gesundheitszustands eine geringere KOF als 1,89 m² besitzen. Daten einer epidemiologischen Studie zur Auswertung der Krankenakten von Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom zeigen, dass die durchschnittliche Körperoberfläche bei 1,82 m² liegt (Raab et al. 2015). Detaillierte Daten des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes zeigen, dass in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland 46 % und in der Bevölkerung mit einem Alter ab 65 Jahren 52 % eine Körperoberfläche von weniger als 1,85 m² haben (DESTATIS 2015). Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei dem hier berücksichtigten unisex-Standardpatienten um eine Überschätzung handelt. Basierend auf einer KOF von 1,82 m² die der eines Standardpatienten mit multiplem Myelom entspricht, ergibt sich pro Behandlungsjahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.818,72 mg.

Dexamethason

Für Dexamethason (ATC-Code H02AB02) ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index als Kombinationspräparat keine DDD definiert (WIdO 2017). Daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Carfilzomib berechnet (Amgen 2016):

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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason bei 2.080,00 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 2,6 Packungen pro Behandlungsjahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

Für Bortezomib (ATC-Code L01XX32) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 0,45 mg aufgeführt (WIdO 2017). Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m² pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von 1,89 m² des unisex-Standardpatienten ergibt dies eine Tagesdosis von 0,47 mg und entspricht annäherungsweise der DDD in der amtlichen Fassung des ATC-Index. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird daher gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Janssen-Cilag 2016):

$$1,89 \text{ KOF} \times (8 \times 1,3 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 78,62 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib (in Kombination mit Dexamethason) bei 78,62 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 32 Durchstechflaschen.

Dexamethason

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Bortezomib berechnet (Janssen-Cilag 2016):

$$8 \times 20 \text{ mg} \times 8 \text{ Behandlungstage} = 1.280,00 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason (in Kombination mit Bortezomib) bei 1.280,00 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 1,6 Packungen pro Behandlungsjahr.

Bortezomib als Monotherapie

Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m² pro Behandlungstag angewendet. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Janssen-Cilag 2016):

$$1,89 \text{ KOF} \times (10 \times 1,3 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 98,28 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib als Monotherapie bei 98,28 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 40 Durchstechflaschen à 3,5 mg.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin***Bortezomib***

Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ pro Behandlungstag angewendet. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Janssen-Cilag 2016):

$$1,89 \text{ KOF} \times (17 \times 1,3 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 167,08 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib als Monotherapie bei 167,08 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 68 Durchstechflaschen à 3,5 mg.

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin

Für pegyliertes, liposomales Doxorubicin (ATC-Code L01DB01) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 3,00 mg aufgeführt (WIdO 2017). Im Anwendungsgebiet wird pegyliertes, liposomales Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib mit einer Dosierung von 30 mg/m^2 pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von $1,89 \text{ m}^2$ des unisex-Standardpatienten ergibt dies eine Tagesdosis von 2,7 mg und entspricht annäherungsweise der DDD in der amtlichen Fassung des ATC-Index. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird daher gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Janssen-Cilag 2016):

$$1,89 \text{ KOF} \times (17 \times 30 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 963,90 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für pegyliertes, liposomales Doxorubicin (in Kombination mit Bortezomib) bei 963,90 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 68 Durchstechflaschen à 20 mg/10 ml.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason***Lenalidomid***

Für Lenalidomid (ATC-Code L04AX04) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10,00 mg aufgeführt (WIdO 2017). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die angegebene Durchschnittgröße nicht der Dosierung von Lenalidomid in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Lenalidomid berechnet (Celgene 2017):

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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Lenalidomid bei 6.825,00 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 13 Packungen (25 mg) pro Behandlungsjahr.

Dexamethason

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Lenalidomid berechnet (Celgene 2017):

$$4 \times (40 \text{ mg} \times 12 \text{ Behandlungstage}) + 9 \times (40 \text{ mg} \times 4 \text{ Behandlungstage}) = 3.360,00 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason bei 3.360,00 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 4,2 Packungen pro Behandlungsjahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
Carfilzomib	10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 12405564	219,86	206,52
	30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 12405570	637,65	601,18
	60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 11182843	1.264,32	1.193,16
Bortezomib	3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 822831	1.643,25	1.516,34

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	
Dexamethason ^{a,b}	8 mg Tabletten N1 (20 Stück) PZN: 7449944	32,96 ^c	29,45
	8 mg Tabletten N2 (50 Stück) PZN: 1436490	66,78 ^c	60,60
	8 mg Tabletten N3 (100 Stück) PZN: 1436509	123,07 ^c	112,43
Lenalidomid	25 mg Hartkapseln N1 (21 Stück) PZN: 01875284	7.912,21	7.459,15
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin	20 mg/10 ml Infusionslösungskonzentrat N1 (1 Stück) PZN: 7683692	752,38	698,87
<p>a: Es wurde ausschließlich die orale Darreichungsform berücksichtigt, welche die kostengünstigste Verordnungsform von Dexamethason darstellt. b: Tablette ist an einer Kreuzbruchkerbe teilbar. c: Festbetrag. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; PZN: Pharmazentralnummer.</p>			

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

Die Apothekenverkaufspreise für Carfilzomib (Stand der Information 15.07.2017), Lenalidomid, Dexamethason, Bortezomib und pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Stand der Information 15.06.2017) wurden der Lauertaxe entnommen (Lauer-Fischer GmbH 2017). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gem. § 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt.

Carfilzomib

Carfilzomib ist in Deutschland in den Wirkstärken 10 mg, 30 mg und 60 mg jeweils in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) erhältlich.

Für einen Verbrauch von 37,80 mg pro Behandlung an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus sind jeweils eine Packung in der Wirkstärke 10 mg und eine Packung in der Wirkstärke 30 mg kostengünstiger als eine Packung in der Wirkstärke 60 mg. Daher werden für Behandlungstage mit einem Verbrauch von je 37,80 mg die Wirkstärken 10 mg und 30 mg betrachtet.

Für einen Verbrauch von 105,84 mg pro Behandlung sind hingegen zwei Packungen in der Wirkstärke 10 mg, eine Packung in der Wirkstärke 30 mg und eine Packung in der Wirkstärke 60 mg N1 die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination. Daher werden für die Behandlungstage 8, 9, 15, 16 des ersten Zyklus sowie Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 der nachfolgenden Zyklen die Wirkstärken 10 mg, 30 mg und 60 mg betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts (7 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer) ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-11):

10 mg (1 Durchstechflasche, N1): $219,86 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 11,57 \text{ €} = 206,52 \text{ €}$

30 mg (1 Durchstechflasche, N1): $637,65 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 34,70 \text{ €} = 601,18 \text{ €}$

60 mg (1 Durchstechflasche, N1): $1.264,32 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 69,39 \text{ €} = 1.193,16 \text{ €}$

Bortezomib

Bortezomib ist in Deutschland in der Wirkstärke 3,5 mg in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) erhältlich.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 €, des Herstellerrabatts (7 %) sowie einem Rabatt gemäß Preismoratorium ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-11):

3,5 mg (1 Durchstechflasche, N1): $1.643,25 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 90,57 \text{ €} - 34,57 \text{ €} = 1.516,34 \text{ €}$

Dexamethason

Dexamethason ist als orale und als intravenöse Anwendung in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen. Zur Bestimmung der Kosten wurde im Folgenden ausschließlich die kostengünstigste orale Darreichungsform berücksichtigt. Dexamethason ist in vier Wirkstärken (0,5 mg, 1,5 mg, 4 mg, 8 mg) jeweils in den Packungsgrößen 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Stück auf dem deutschen Markt erhältlich. Da die Wirkstärke 8 mg in der Packungsgröße N3 kostengünstiger ist als die Wirkstärke 4 mg, wird diese im Folgenden als wirtschaftlichste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination betrachtet, auch wenn die Tabletten geteilt werden müssen.

Für Dexamethason sind Festbeträge gemäß § 35 SGB V festgelegt. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts (10 %) ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-11):

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

Lenalidomid

Lenalidomid ist in sieben Wirkstärken (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg) jeweils in der Packungsgröße 21 Stück (N1) in Deutschland erhältlich. Da für das hier betrachtete Anwendungsgebiet ein Verbrauch von 25 mg pro Tag zu Grunde gelegt wird und die Packung 25 mg mit 21 Hartkapseln die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ist, wurde diese im Folgenden betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts (7 %) ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-11):

25 mg (21 Hartkapseln, N1): $7.912,21 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 451,29 \text{ €} = 7.459,15 \text{ €}$

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin ist in den Wirkstärken 20 mg/10 ml und 50 mg/25 ml jeweils in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) auf dem deutschen Markt erhältlich.

Da für einen Verbrauch von 56,70 mg pro Tag drei Packungen in der Wirkstärke 20 mg/10 ml kostengünstiger sind als eine Packung in der Wirkstärke 20 mg/10 ml und eine Packung in der Wirkstärke 50 mg/25 ml, wurde im Folgenden die Wirkstärke 20 mg/10 ml betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 €, des Herstellerrabatts (7 %) sowie einem Rabatt gemäß Preismoratorium ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-11):

20 mg/10 ml (1 Durchstechflasche, N1): 752,38 € - 1,77 € - 41,05 € - 10,69 € = 698,87 €

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 3-12 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Bortezomib				
Dexamethason				
Lenalidomid				
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nur diejenigen zu betrachten, die sich unmittelbar aus der Anwendung gemäß Fachinformation ergeben und über die üblichen Leistungen einer onkologischen Behandlung, beispielsweise regelhafte Laborleistungen, hinausgehen. Aus einer Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (G-BA 2016, G-BA 2017) bzw. einer der vom G-BA definierten zVT ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die Kosten zur Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung nach der Hilfstaxe liegen bei 81,00 € (GKV-Spitzenverband 2015). Dieser Betrag kann jedoch dynamisch verhandelt werden und es gibt dementsprechend eine Vielzahl an nicht-öffentlichen Verträgen, die individuelle Abrechnungsmodalitäten festlegen. Der Betrag von 81,00 € kann dadurch unterschritten werden und ist als Grundlage einer standardisierten Berechnung der Kosten im Rahmen der Nutzenbewertung nicht geeignet (G-BA 2016, G-BA 2017).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

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

Für die GKV ergeben sich keine zusätzlich notwendigen Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Bortezomib				
Dexamethason				
Lenalidomid				
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) 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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Carfilzomib^b: 169.376,28 Dexamethason: 292,33 <u>Summe^b:</u> 169.668,61	Carfilzomib^b: 796.068.516,00-1.185.633.960,00 Dexamethason: 1.373.951,00-2.046.310,00 <u>Summe^b:</u> 797.442.467,00-1.187.680.270,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib ^b : 48.522,88 Dexamethason: 179,89 <u>Summe^b:</u> 48.702,77	Bortezomib ^b : 228.057.536,00-339.660.160,00 Dexamethason: 845.483,00-1.259.230,00 <u>Summe^b:</u> 228.903.019,00-340.919.390,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib als Monotherapie			
Bortezomib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib ^b : 60.653,60	Bortezomib ^b : 285.071.920,00-424.575.200,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin			
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Bortezomib ^b :	Bortezomib ^b :
		103.111,12	484.622.264,00- 721.777.840,00
		Pegyliertes, liposomales Doxorubicin ^b :	Pegyliertes, liposomales Doxorubicin ^b :
35.642,37	167.519.139,00- 249.496.590,00		
<u>Summe^b</u> :	<u>Summe^b</u> :	138.753,49	652.141.403,00- 971.274.430,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Lenalidomid:	Lenalidomid:
		96.968,95	455.754.065,00- 678.782.650,00
		Dexamethason:	Dexamethason:
472,22	2.219.434,00- 3.305.540,00		
<u>Summe:</u>	<u>Summe:</u>	97.441,17	457.973.499,00- 682.088.190,00
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Angaben inkludieren Verwurf.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Carfilzomib ist entweder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine für erwachsene Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. In Abschnitt 3.2.4 wurde die Anzahl der Patienten in der GKV mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf 4.700 bis 7.000 geschätzt.

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

Kontraindikation

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

Therapieabbrüche

In der Studie ENDEAVOR wurden Patienten im Kd-Arm mit einer medianen Dauer von 40 Wochen behandelt. Im Studienverlauf brachen ca. 13,0 % der Patienten die Behandlung mit Kd aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Amgen 2015).

Patientenpräferenzen

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor.

Aufteilung nach ambulantem/stationärem Versorgungsbereich

Kd kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, sehr gering ist.

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Kd ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte nicht möglich.

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

Die zu erwartende Therapiedauer kann einen Einfluss auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patienten haben. Patienten im Kd-Arm der Studie ENDEAVOR wiesen eine mediane Therapiedauer von 40 Wochen auf (Amgen 2015). Hierdurch reduzieren sich die Jahrestherapiekosten von Carfilzomib pro Patient um 39.086,83 € (von 169.376,28 € (Tabelle 3-15) auf 130.289,45 €. Die Jahrestherapiekosten von Dexamethason sowie die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen reduzieren sich entsprechend.

Es ist somit davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Kd deutlich geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Die im Versorgungsalltag kürzere Therapiedauer, die Überschätzung des Verbrauchs pro Patient aufgrund der Annahme eines unisex-Standardpatienten sowie die unterhalb der Zielpopulation befindlichen Versorgungsanteile stellen eine Überschätzung der Kosten in Abschnitt 3.3.5 dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Informationen zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason sowie den vom G-BA definierten zVT wurden der Fachinformation entnommen (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.2). Die Preisinformationen für Carfilzomib (Stand der Information 15.07.2017), Bortezomib, Dexamethason, Lenalidomid und pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Stand der Information 15.06.2017) wurden der Lauertaxe entnommen (Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5). Zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation und die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ des GKV-Spitzenverbands herangezogen (Abschnitt 3.3.4).

Informationen über Kontraindikationen und Therapieabbrüche (Abschnitt 3.3.6) stammen aus der Fachinformation von Carfilzomib beziehungsweise dem Studienbericht der pivotalen Studie ENDEAVOR.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Amgen. 2015. Clinical Study Report (2011-003, data cutoff date: 10.11.2014): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
2. Amgen. 2016. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2016.
3. Celgene. 2017. Fachinformation zu REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2014. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2013.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2015. Ergebnisse des Mikrozensus 2013.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. 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. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. 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 (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255.pdf
8. GKV-Spitzenverband. 2015. Anlage 3 "Preisbildung für parenterale Lösungen". Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015.
9. Janssen-Cilag. 2016. Fachinformation zu VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Januar 2016.
10. Lauer-Fischer GmbH. 2017. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 15.06.2017 bzw. 15.07.2017. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/apotheken-edv/winapo-module/lauer-taxe/>
11. Raab M.S., Schoehl M., et al. 2015. Aktuelle Versorgungsrealität der Behandlung des Multiplen Myeloms in Deutschland. Posterdiskussion: Multiples Myelom I. Poster P777. Abstract 368. Conference: Jahrestagung der DGHO 2015 (Basel, Switzerland).
12. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO). 2017. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von Kyprolis[®] entnommen worden (Amgen 2016a, Amgen 2016b).

Anforderung an die Diagnostik

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

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

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

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die Dosis wird anhand der zu Therapiebeginn bestehenden KOF des Patienten berechnet. Patienten mit einer KOF größer als $2,2 \text{ m}^2$ sollten eine Dosis entsprechend einer KOF von $2,2 \text{ m}^2$ erhalten. Bei Gewichtsänderungen von bis zu 20 % sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

In Kombination mit Dexamethason wird Carfilzomib als 30-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus. Carfilzomib wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m^2 (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 56 mg/m^2 (maximale Dosis von

123 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.

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

Art der Anwendung

Carfilzomib wird als intravenöse Infusion angewendet. Die 20/27 mg/m²-Dosis wird über 10 Minuten angewendet. Die 20/56 mg/m²-Dosis muss über 30 Minuten angewendet werden.

Carfilzomib darf nicht als Bolus angewendet werden.

Empfohlene Dosisanpassungen

Die Dosierung sollte der Carfilzomib-Toxizität entsprechend angepasst werden. Empfohlene Maßnahmen und Dosisanpassungen sind in Tabelle 3 der Fachinformation dargestellt. Die Dosisreduktionen sind in Tabelle 4 der Fachinformation dargestellt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Begleitmedikation

Antivirale Prophylaxe

Eine antivirale Prophylaxe sollte bei Patienten, die mit Carfilzomib behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpes zoster-Reaktivierung zu senken.

Thromboseprophylaxe und weitere

Eine Thromboseprophylaxe wird bei Patienten empfohlen, die mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, und sollte auf einer Beurteilung der zugrunde liegenden Risiken und des klinischen Status des Patienten beruhen.

Bezüglich weiterer begleitender Arzneimittel, die erforderlich sein können, wie z. B. die Anwendung einer Prophylaxe mit einem Antazidum, sind die aktuellen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) von Lenalidomid und Dexamethason zu berücksichtigen.

Hydratation und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts

Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 ist, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) oder einer renalen Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtlüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (Amgen 2016a).

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

Tumorlyse-Syndrom

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

Kontrazeption

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

Überwachungsmaßnahmen***Überwachung des Flüssigkeitshaushalts***

Eine ausreichende Hydratation ist vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer renalen Toxizität, notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht

werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Überwachung des Elektrolythaushaltes

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

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn (CrCL < 30 ml/min).

Leberfunktion

Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten sollten Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilzomib monatlich überwacht werden, und angemessene Dosisanpassungen sollten den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden. Auf Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist angesichts der sehr begrenzt vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu dieser Population besonders zu achten.

Herzerkrankungen

Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Carfilzomib eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.

Hypertonie

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

Tumorlyse-Syndrom

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

Hämorrhagie und Thrombozytopenie

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

Venöse Thrombose

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden.

Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen

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

In vitro-Studien in Kulturen humaner Hepatozyten weisen nicht auf eine Induktion von humanem CYP3A4 durch Carfilzomib hin. Eine klinische Studie, bei der orales Midazolam als CYP3A-Tester zusammen mit einer Carfilzomib-Dosis von 27 mg/m² (Infusion von 2 bis 10 Minuten) eingesetzt wurde, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Midazolam durch eine begleitende Carfilzomib-Anwendung nicht beeinflusst wurde. Dies deutet darauf hin, dass durch Carfilzomib eine Inhibition des Metabolismus von CYP3A4/5-Substraten nicht zu erwarten ist und Carfilzomib kein CYP3A4-Induktor beim Menschen ist. Allerdings ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in therapeutischen Konzentrationen ein Induktor von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 ist. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, wie z. B. orale Kontrazeptiva. Carfilzomib inhibiert nicht in vitro CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6 und es wird deshalb nicht erwartet, dass als Resultat einer Inhibition die Exposition von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, beeinflusst wird.

Carfilzomib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) aber nicht des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Allerdings ist es aufgrund der Tatsache, dass Carfilzomib intravenös angewendet und stark metabolisiert wird, unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch P-gp/BCRP-Inhibitoren oder -Induktoren beeinflusst wird. Carfilzomib inhibiert *in vitro* bei Konzentrationen (3 µM), die niedriger sind als bei therapeutischen Dosen erwartet, den Effluxtransport von Digoxin, einem P-gp-Substrat, um 25 %. Vorsicht ist bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit anderen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Kolchizin) geboten.

Carfilzomib inhibiert in vitro den Organo-Anion-Transporter (OAT)P1B1 mit einer Inhibitory Constant (IC50) = 2,01 µM, wohingegen nicht bekannt ist, ob Carfilzomib andere Transporter wie OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 und BSEP bei systemischem Spiegel inhibiert oder nicht. Carfilzomib inhibiert humanes UDP-Glucuronosyltransferase-Enzym (UGT)2B7 nicht, aber hemmt humanes UGT1A1 mit einer IC50 von 5,5 µmol/l. Dennoch ist das Risiko an klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten von OATP1B1 und UGT1A1 in Anbetracht der raschen Elimination von Carfilzomib, insbesondere der raschen Abnahme der systemischen Konzentration 5 Minuten nach Ende der Infusion, wahrscheinlich gering.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Amgen 2016b).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Herzerkrankungen</i></p> <p>[...] Nach der Anwendung von Kyprolis sind eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, verringerte Ejektionsfraktion), eine myokardiale Ischämie und ein Infarkt aufgetreten. Herzstillstand mit Todesfolge trat innerhalb eines Tages nach Anwendung von Kyprolis auf, und es wurde über Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt mit Todesfolge berichtet.</p> <p>Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Das Gesamtlüssigkeitsvolumen kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>Bei kardialen Ereignissen der Grade 3 oder 4 ist Kyprolis bis zur Erholung zu stoppen, und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe wieder aufgenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) erhöht. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III und IV, vor Kurzem erlittenem Myokardinfarkt und medikamentös nicht kontrollierbaren Reizleitungsstörungen waren für eine Teilnahme an klinischen Studien nicht geeignet. Diese Patienten könnten einem höheren Risiko für kardiale Komplikationen ausgesetzt sein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen kardiale Toxizität [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis traten kardiale Toxizitäten [...] früh im Verlauf der Kyprolis-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m² wurde die Dosis auf 27 mg/m² in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m² in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Kyprolis und Dexamethason (Kd) von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: Herzinsuffizienz (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %) [...].</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p><i>Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i></p> <p>In klinischen Studien mit Kyprolis wurde über Herzinsuffizienz bei ca. 7 % der Patienten (< 5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3), über Myokardinfarkt bei ca. 2 % der Patienten (< 1,5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3) und über myokardiale Ischämie bei ca. 1 % der Patienten (< 1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3) berichtet. Diese Ereignisse traten typischerweise im frühen Verlauf der Kyprolis-Therapie (< 5 Zyklen) auf. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Bei Affen, denen eine einzelne intravenöse Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m² und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte intravenöse Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥ 2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie/Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose/Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m². Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m² ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m² liegt.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Lungentoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Lungentoxizität</i></p> <p>Akutes Atemnotsyndrom (ARDS), akutes Lungenversagen und akute diffuse infiltrierende Lungenerkrankungen wie Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung traten bei Patienten auf, die Kyprolis erhielten. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Es muss eine Bewertung erfolgen, und die Anwendung von Kyprolis ist bis zum Rückgang der Ereignisse zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Lungentoxizität [...] ein.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Bei Affen, denen eine einzelne intravenöse Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m² und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte intravenöse Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥ 2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie/Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose/Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m². Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m² ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m² liegt.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Pulmonale Hypertonie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Pulmonale Hypertonie</i></p> <p>Es wurde bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt wurden, über pulmonale Hypertonie berichtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Eine angemessene Bewertung ist erforderlich. Kyprolis ist bei pulmonaler Hypertonie bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] pulmonale Hypertonie [...] ein. [...]</p> <p>[...]</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m² wurde die Dosis auf 27 mg/m² in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m² in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kyprolis und Dexamethason (Kd) von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: [...] und pulmonale Hypertonie (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Dyspnoe	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Über Dyspnoe wurde häufig bei Patienten berichtet, die mit Kyprolis behandelt wurden. Eine Dyspnoe ist zu untersuchen, um kardiopulmonale Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und pulmonale Syndrome, auszuschließen. Die Anwendung von Kyprolis</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>ist bei Dyspnoe mit Grad 3 und 4 bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Dyspnoe [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis traten [...] und Dyspnoe typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]). Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei > 20 % der Patienten) waren [...] Dyspnoe [...].</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m² wurde die Dosis auf 27 mg/m² in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m² in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kyprolis und Dexamethason (Kd) von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: [...] Dyspnoe (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %) [...].</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Dyspnoe wurde bei ungefähr 30 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen in Form von Dyspnoe war nicht schwerwiegend (< 5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3), klang ab, resultierte selten in einem Abbruch der Behandlung und begann im frühen Verlauf der Studie (< 3 Zyklen). Für die klinische Versorgung der Dyspnoe während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Hypertonie</i></p> <p>Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen und hypertensiver</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Notfälle, wurde unter Kyprolis beobachtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Alle Patienten sollten routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden. Falls die Hypertonie nicht kontrollierbar ist, sollte die Kyprolis-Dosis reduziert werden. Im Falle hypertensiver Krisen ist Kyprolis bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen [...] ein. [...]</p> <p>[...]</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m² wurde die Dosis auf 27 mg/m² in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m² in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kyprolis und Dexamethason (Kd) von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: [...] Hypertonie (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) [...].</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen</i></p> <p>Hypertensive Krisen (hypertensive Dringlichkeit oder hypertensive Notfälle) traten nach der Anwendung von Kyprolis auf. Einige dieser Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse in Form von Hypertonie bei ungefähr 20 % der Patienten auf. Bei ungefähr 6 % der Patienten traten Ereignisse in Form von Hypertonie vom Grad ≥ 3 auf, während hypertensive Krisen bei $< 0,5$ % der Patienten auftraten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in Form von Hypertonie war bei jenen mit oder ohne Vorgeschichte einer Hypertonie ähnlich. Für die klinische Versorgung einer Hypertonie während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Akutes Nierenversagen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Besondere Patientengruppen</i></p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden in Kombinationsstudien mit Kyprolis und Dexamethason eingeschlossen, aber von Kombinationsstudien mit Kyprolis und Lenalidomid ausgeschlossen. Daher stehen zu Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL < 50 ml/min) nur begrenzt Daten zur Verfügung. Eine angemessene Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid sollte bei Patienten mit einer zu Therapiebeginn bestehenden Nierenfunktionsstörung entsprechend den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid erwogen werden.</p> <p>Auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten wird für Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten keine Anpassung der Anfangsdosis von Kyprolis empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]). Allerdings war in klinischen Studien der Phase 3 die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in Form von akuter Niereninsuffizienz bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als bei Patienten mit höherer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn.</p> <p>Die Nierenfunktion sollte zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn (CrCL < 30 ml/min). Angemessene Dosisanpassungen sollten den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 3 [der Fachinformation]). Es liegen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn von < 30 ml/min vor.</p> <p>Da die Clearance der Kyprolis-Konzentrationen durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialysesitzung angewendet</p> <p>[...]</p> <p><u>Tabelle 3. Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis® (Nicht-hämatologische Toxizität (renal))</u></p> <p>Serum-Kreatinin gleich oder mehr als 2 × so hoch wie zu Therapiebeginn; oder Kreatinin-Clearance < 15 ml/min (oder Kreatinin-Clearance sinkt auf ≤ 50 % gegenüber Therapiebeginn) oder Notwendigkeit einer Dialyse (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance). 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>○ Kyprolis sollte wieder angewendet werden, sobald sich die Nierenfunktion in einem Bereich um 25 % gegenüber dem Ausgangswert erholt hat. Überprüfen, ob eine um 1 Stufe verringerte Dosis wieder angewendet werden soll.</p> <p>Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Akutes Nierenversagen</u></p> <p>Über Fälle von akutem Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhalten haben. Akutes Nierenversagen wurde häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom berichtet, die Kyprolis als Monotherapie erhalten haben. In klinischen Studien der Phase 3 war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz höher bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn als bei Patienten mit einer höheren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn. Die Kreatinin-Clearance war bei der Mehrheit der Patienten im weiteren Verlauf stabil. Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn, überwacht werden. Die Dosis ist entsprechend zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen:</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] akutes Nierenversagen [...] ein. [...]</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde in zwei speziell dafür vorgesehenen Studien zur Nierenfunktionsstörung untersucht.</p> <p>Die erste Studie wurde bei 50 Patienten mit multiplen Myelom und normaler Nierenfunktion (CrCL >80 ml/min, n = 12), milder (CrCL 50-80 ml/min, n = 12), mäßiger (CrCL 30-49 ml/min, n = 10) und schwerer (CrCL < 30 ml/min, n = 8) Nierenfunktionsstörung sowie bei chronisch dialysepflichtigen Patienten (n = 8) durchgeführt. Kyprolis wurde als Monotherapie intravenös über 2 bis 10 Minuten mit Dosen von bis zu 20 mg/m² angewendet. Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten nach Anwendung der 15 mg/m²-Dosis in Zyklus 1 und der 20 mg/m²-Dosis in Zyklus 2 erhoben. Die zweite Studie wurde bei 23 Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom und einer Kreatinin-Clearance von ≥ 75 ml/min (n = 13) sowie bei</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD; End Stage Renal Disease) und Dialysepflicht (n = 10) durchgeführt. Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten nach Anwendung einer 27 mg/m²-Dosis als eine 30-minütige Infusion in Zyklus 1, Tag 16 und der 56 mg/m²-Dosis in Zyklus 2, Tag 1 erhoben.</p> <p>Ergebnisse aus beiden Studien zeigen, dass der Nierenfunktionsstatus keine deutliche Auswirkung auf die Exposition gegenüber Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen hatte. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der Dosis von 15 mg/m² in Zyklus 1, Tag 1 bei milder, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie chronischer Dialyse versus normaler Nierenfunktion lag bei 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % bzw. 121,72 %. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der 27 mg/m²-Dosis in Zyklus 1, Tag 16 bzw. der 56 mg/m²-Dosis in Zyklus 2, Tag 1 bei ESRD versus normaler Nierenfunktion lag bei 139,72 % bzw. 132,75 %. In der ersten Studie erhöhte sich der M14-Metabolit, ein Peptidfragment und der häufigste zirkulierende Metabolit, bei Patienten mit milder bzw. schwerer Niereninsuffizienz um das 2- bzw. 3-Fache, und um das 7-Fache bei dialysepflichtigen Patienten (basierend auf AUC_{last}). In der zweiten Studie war das Auftreten von M14 bei Patienten mit ESRD höher (ungefähr um das 4-Fache) als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Metabolit hat keine bekannten biologischen Aktivitäten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Zusammenhang standen, kamen bei Patienten mit einer renalen Dysfunktion zu Studienbeginn häufiger vor (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Bei Affen, denen eine einzelne intravenöse Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m² und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte intravenöse Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥ 2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie/Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose/Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m². Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m² ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m² liegt.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Tumorlyse-Syndrom	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Hydratation, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes</i></p> <p>Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 ist, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer renalen Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden, und der Flüssigkeitsbedarf sollte individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtlüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Tumorlyse-Syndrom</i></p> <p>Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast sollte ein höheres Risiko für TLS berücksichtigt werden. Es ist sicherzustellen, dass Patienten vor der Anwendung von Kyprolis in Zyklus 1 und, soweit erforderlich, in nachfolgenden Zyklen gut hydratisiert sind (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]). Es sollten Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS in Betracht gezogen werden. Eine Überwachung auf Hinweise eines TLS während der Behandlung, einschließlich der regelmäßigen Bestimmung der Serumelektrolyte, sowie eine sofortige Behandlung sollten erfolgen. Die Anwendung von Kyprolis ist zu unterbrechen, bis das TLS abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Tumorlyse-Syndrom [...] ein.</p> <p>[...]</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Infusionsreaktionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> [...] <i>Tabelle 3, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis (Andere nicht-hämatologische Toxizität)</i> [...] <u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> [...] <i>Infusionsreaktionen</i> Infusionsreaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurden bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhielten. Symptome können Fieber, Schüttelfrost, Arthralgie, Myalgie, Gesichtsrötung, Gesichtsoedem, Erbrechen, Schwäche, Kurzatmigkeit, Hypotonie, Ohnmacht, Engegefühl im Brustkorb oder Angina einschließen. Diese Reaktionen können unmittelbar oder bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Kyprolis auftreten. Dexamethason sollte vor Kyprolis angewendet werden, um die Inzidenz und den Schweregrad der Reaktionen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]). [...] <u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i> Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Infusionsreaktionen [...] ein. [...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Hämorrhagie und Thrombozytopenie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> [...] <i>Tabelle 3, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis (Hämatologische Toxizität)</i> [...] Thrombozytenzahl $<10 \times 10^9/l$ oder Anzeichen für Blutungen bei Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis stoppen 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Erholung auf $\geq 10 \times 10^9/l$ und/oder bei Kontrolle der Blutung mit der gleichen Dosisstufe fortfahren. ● Bei nachfolgendem Abfall auf $< 10 \times 10^9/l$ derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen. <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Hämorrhagie und Thrombozytopenie</i></p> <p>Bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt wurden, wurde über Fälle von Hämorrhagie (z. B. gastrointestinale, pulmonale und intrakranielle Hämorrhagie) berichtet, die oft mit einer Thrombozytopenie einhergingen. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]).</p> <p>Kyprolis verursacht eine Thrombozytopenie mit einem Thrombozytennadir an Tag 8 oder Tag 15 in jedem 28-Tage-Zyklus, die sich bis zum Beginn des nächsten Zyklus auf den zu Therapiebeginn bestehenden Thrombozytenwert erholt (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]). Die Thrombozytenwerte sollten während der Behandlung mit Kyprolis häufig überwacht werden. Je nach Erfordernis sollte die Dosis reduziert oder gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Thrombozytopenie, [...] ein. [...] Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei > 20 % der Patienten) waren [...] Thrombozytopenie [...].</p> <p>[...]</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei > 20 % der Patienten) waren [...] Thrombozytopenie [...].</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Thrombozytopenie</i></p> <p>Thrombozytopenie wurde bei etwa 40 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Bei ungefähr 20 % der Patienten traten Ereignisse vom Grad ≥ 3 auf. Kyprolis verursacht Thrombozytopenie durch Inhibition der Knospung der Thrombozyten aus Megakaryozyten. Dies resultiert in einer klassischen zyklischen Thrombozytopenie mit einem Thrombozytennadir an Tag 8 oder Tag 15 in jedem 28-Tage-Zyklus und ist üblicherweise mit einer Erholung auf den Ausgangswert bis zum Beginn des nächsten Zyklus assoziiert. Für die klinische Versorgung der Thrombozytopenie während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Bei Affen, denen eine einzelne intravenöse Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m² und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T Serumspiegel auf. Die wiederholte intravenöse Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥ 2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie/Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose/Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m². Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m² ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m² liegt.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Venöse Thrombose	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Venöse Thrombose</i></p> <p>Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle von venösen thromboembolischen Ereignissen, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie mit tödlichem Ausgang, berichtet.</p> <p>Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, zu versuchen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren zu minimieren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie). Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen können (z. B. Erythropoetine oder Hormonersatztherapie). Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich in</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>medizinische Behandlung zu begeben, sobald sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen entwickeln.</p> <p>Eine Thromboseprophylaxe sollte auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung erwogen werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen</i></p> <p>[...]</p> <p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva während der Carfilzomib-Behandlung vermindert ist (siehe Abschnitt 4.5 [der Fachinformation]). Darüber hinaus sollten Frauen aufgrund eines mit Carfilzomib in Zusammenhang stehenden erhöhten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse während der Behandlung mit Carfilzomib auf die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, verzichten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 [der Fachinformation]). Wenn eine Patientin aktuell orale Kontrazeptiva oder eine hormonelle Verhütungsmethode anwendet, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, sollte die Patientin zu einer alternativen zuverlässigen Verhütungsmethode wechseln.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Venöse thromboembolische Ereignisse</i></p> <p>Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle venöser thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]). Die Gesamtinzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse war in den Armen mit Kyprolis zweier Phase 3-Studien höher. Die Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse in Studie PX-171-009 lag bei 15,3 % im KRd-Arm und bei 9,0 % im Rd-Arm. Es wurde bei 5,6 % der Patienten im KRd-Arm und 3,9 % der Patienten im Rd-Arm über venöse thromboembolische Ereignisse vom Grad ≥ 3 berichtet. Die Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse in Studie 2011-003 lag bei 10,6 % im Kd-Arm und bei 3,1 % im Arm mit Bortezomib und Dexamethason (Vd). Es wurde bei 3,0 % der Patienten im Kd-Arm und 1,5 % der Patienten im Vd-Arm über venöse thromboembolische Ereignisse vom Grad ≥ 3 berichtet.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Lebertoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung waren von der Teilnahme an Studien mit Kyprolis in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ausgeschlossen.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Kyprolis wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Auf Grundlage von verfügbaren pharmakokinetischen Daten wird bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Allerdings wurde eine höhere Inzidenz von Auffälligkeiten in der Leberfunktion, von unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit zu Therapiebeginn milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung berichtet als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 [der Fachinformation]). Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten sollten Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilzomib monatlich überwacht werden, und angemessene Dosisanpassungen sollten den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 3 [der Fachinformation]). Auf Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist angesichts der sehr begrenzt vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu dieser Population besonders zu achten.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Lebertoxizität</i></p> <p>Über Leberversagen, einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurde berichtet. Kyprolis kann eine Erhöhung der Serum-Transaminasen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]). Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]). Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den Ausgangswerten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Lebertoxizität [...] ein.</p> <p>[...]</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko- minimierung
	<p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Leberversagen</i></p> <p>Fälle von Leberversagen einschließlich Fälle mit Todesfolge wurden bei < 1 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine pharmakokinetische Studie untersuchte 33 Patienten mit rezidierten oder progredienten fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (solide Tumoren; n = 31 oder hämatologische Tumorerkrankungen; n = 2), die eine normale Leberfunktion (Bilirubin ≤ Obergrenze des Normalwertes [ULN; Upper Limit Of Normal]; Aspartat-Aminotransferase [AST] ≤ ULN, n = 10), eine milde Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1-1,5 x ULN oder AST > ULN, aber Bilirubin ≤ ULN, n = 14) oder eine mäßige Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5-3 x ULN und jeglicher AST-Wert, n = 9) zeigten. Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 x ULN und jeglicher AST-Wert) untersucht. Kyprolis wurde als Monotherapie intravenös über 30 Minuten mit einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 und einer Dosis von 27 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 angewendet. Sofern dies toleriert wurde, erhielten die Patienten ab dem 2. Zyklus 56 mg/m². Der Leberfunktionsstatus zu Studienbeginn hatte keine deutliche Auswirkung auf die systemische Gesamtexposition (AUC_{last}) von Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen (das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der Dosis von 27 mg/m² in Zyklus 1, Tag 16 bei milder und mäßiger Funktionsstörung versus normaler Leberfunktion lag bei 144,4 % bzw. 126,1 % und bei 144,7 % bzw. 121,1 % bei der Dosis von 56 mg/m² an Tag 1 in Zyklus 2). Allerdings war bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung zu Studienbeginn, die alle solide Tumoren hatten, die Inzidenz von Auffälligkeiten in der Leberfunktion, von unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3 und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion höher (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Thrombotische Mikroangiopathie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Thrombotische Mikroangiopathie</i></p> <p>Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und hämolytisch-urämisches Syndroms (TTP/HUS), wurden bei Patienten berichtet, die mit Kyprolis behandelt wurden. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Anzeichen und Symptome von TTP/HUS sollten überwacht werden. Bei Verdacht auf diese Diagnose ist Kyprolis zu stoppen, und die Patienten sind auf mögliche TTP/HUS zu untersuchen. Wenn die Diagnose von TTP/HUS ausgeschlossen ist, kann wieder mit der Anwendung von Kyprolis begonnen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis-Therapie bei Patienten, die zuvor an TTP/HUS erkrankt waren, ist nicht bekannt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] TTP/HUS ein.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom</i></p> <p>Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) wurden bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhielten. PRES, früher als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bezeichnet, ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit, Bewusstseinsstörungen und anderen visuellen und neurologischen Beeinträchtigungen zusammen mit Hypertonie einhergehen kann und deren Diagnose durch neuro-radiologische Bildgebung bestätigt wird. Wenn Verdacht auf PRES besteht, ist die Behandlung mit Kyprolis abzubrechen. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis-Therapie bei Patienten, die früher PRES hatten, ist nicht bekannt.</p> <p>[...]</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i> Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] PRES [...] ein. [...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	
Febrile Neutropenie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Tabelle 3, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis (Hämatologische Toxizität)</i> [...]</p> <p>Febrile Neutropenie, absolute Neutrophilenzahl $<0,5 \times 10^9/l$ und eine oral gemessene Temperatur von $>38,5$ C oder zwei aufeinanderfolgende Messungen mit $>38,0$ C über 2 Stunden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis stoppen • Bei Erholung der absoluten Neutrophilenzahl auf den Wert zu Therapiebeginn und Rückgang des Fiebers, mit der gleichen Dosisstufe fortfahren. <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: febrile Neutropenie (häufig) [Tabelle 5 der Fachinformation].</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Bedeutende potenzielle Risiken		
Herpes zoster-Infektionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> [...]</p> <p><i>Begleitende Arzneimittel</i></p> <p>Eine antivirale Prophylaxe sollte bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpeszoster-Reaktivierung zu senken. Die Mehrheit der Patienten, die in Studien mit Kyprolis eingeschlossen waren, erhielt eine antivirale Prophylaxe. Aus diesem Grund ist eine Berechnung der tatsächlichen Inzidenz einer Herpeszoster-Infektion bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, nicht möglich.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	[...]	
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Carfilzomib bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Studien mit Carfilzomib zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurden während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder der 6 bzw. 9 Monate dauernden chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten bzw. bei Affen keine Wirkungen auf die reproduzierenden Gewebe beobachtet. Carfilzomib verursachte embryo-fötale Toxizität bei trächtigen Kaninchen bei Dosierungen, die niedriger waren als bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten haben. Die Anwendung von Carfilzomib war bei trächtigen Ratten während der Zeit der Organogenese bei Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Tag nicht teratogen, was ca. der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² entspricht.</p> <p>Relevanten Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit 	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung waren von der Teilnahme an Studien mit Kyprolis in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ausgeschlossen.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Kyprolis wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Auf Grundlage von verfügbaren pharmakokinetischen Daten wird bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Allerdings wurde eine höhere Inzidenz von Auffälligkeiten in der Leberfunktion, von unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit zu Therapiebeginn milder oder mäßiger</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Leberfunktionsstörung berichtet als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 [der Fachinformation]). Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten sollten Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilzomib monatlich überwacht werden, und angemessene Dosisanpassungen sollten den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 3 [der Fachinformation]). Auf Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist angesichts der sehr begrenzt vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu dieser Population besonders zu achten.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Lebertoxizität [...] ein.</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Leberversagen</i></p> <p>Fälle von Leberversagen einschließlich Fälle mit Todesfolge wurden bei < 1 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine pharmakokinetische Studie untersuchte 33 Patienten mit rezidivierten oder progredienten fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (solide Tumoren; n = 31 oder hämatologische Tumorerkrankungen; n = 2), die eine normale Leberfunktion (Bilirubin ≤ Obergrenze des Normalwertes [ULN; Upper Limit Of Normal]; Aspartat-Aminotransferase [AST] ≤ ULN, n = 10), eine milde Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1-1,5 x ULN oder AST > ULN, aber Bilirubin ≤ ULN, n = 14) oder eine mäßige Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5-3 x ULN und jeglicher AST-Wert, n = 9) zeigten. Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 x ULN und jeglicher AST-Wert) untersucht. Kyprolis wurde als Monotherapie intravenös über 30 Minuten mit einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 und einer Dosis von 27 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 angewendet. Sofern dies toleriert wurde, erhielten die Patienten ab dem 2. Zyklus 56 mg/m². Der Leberfunktionsstatus zu Studienbeginn hatte keine deutliche Auswirkung auf die systemische Gesamtexposition (AUC_{last}) von Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen (das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der Dosis von 27 mg/m² in Zyklus 1, Tag 16 bei milder und mäßiger Funktionsstörung versus normaler Leberfunktion lag bei 144,4 % bzw. 126,1 % und bei 144,7 % bzw.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>121,1 % bei der Dosis von 56 mg/m² an Tag 1 in Zyklus 2). Allerdings war bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung zu Studienbeginn, die alle solide Tumoren hatten, die Inzidenz von Auffälligkeiten in der Leberfunktion, von unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion höher (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p>	
<p>Anwendung bei Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate), Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, unkontrollierter Angina und unkontrollierten Arrhythmien</p>	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Herzerkrankungen</i></p> <p>[...]</p> <p>Nach der Anwendung von Kyprolis sind eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, verringerte Ejektionsfraktion), eine myokardiale Ischämie und ein Infarkt aufgetreten. Herzstillstand mit Todesfolge trat innerhalb eines Tages nach Anwendung von Kyprolis auf, und es wurde über Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt mit Todesfolge berichtet.</p> <p>Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Das Gesamtf Flüssigkeitsvolumen kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>Bei kardialen Ereignissen der Grade 3 oder 4 ist Kyprolis bis zur Erholung zu stoppen, und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe wieder aufgenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist bei älteren Patienten (\geq 75 Jahre) erhöht. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III und IV, vor Kurzem erlittenem Myokardinfarkt und medikamentös nicht kontrollierbaren Reizleitungsstörungen waren für eine Teilnahme an klinischen Studien nicht geeignet. Diese Patienten könnten einem höheren Risiko für kardiale Komplikationen ausgesetzt sein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und</p>	<p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>engmaschig nachbeobachtet werden. [...] <u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i> Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen kardiale Toxizität [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis traten kardiale Toxizitäten [...] früh im Verlauf der Kyprolis-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]). [...] [...] Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m² wurde die Dosis auf 27 mg/m² in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m² in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kyprolis und Dexamethason (Kd) von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: Herzinsuffizienz (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %) [...]. [...] <i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i> <i>Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i> In klinischen Studien mit Kyprolis wurde über Herzinsuffizienz bei ca. 7 % der Patienten (< 5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3), über Myokardinfarkt bei ca. 2 % der Patienten (< 1,5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3) und über myokardiale Ischämie bei ca. 1 % der Patienten (< 1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3) berichtet. Diese Ereignisse traten typischerweise im frühen Verlauf der Kyprolis-Therapie (< 5 Zyklen) auf. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]. [...]</p>	
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <u>Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen</u> [...] • <u>Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6 [der Fachinformation])</u> [...] <u>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u> [...] <i>Schwangerschaft</i> Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Carfilzomib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]). [...]</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Stillzeit</i></p> <p>[...] Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Basierend auf seinen pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Somit ist das Stillen während und für mindestens 2 Tage nach der Behandlung mit Kyprolis als Vorsichtsmaßnahme kontraindiziert.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Studien mit Carfilzomib zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurden während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder der 6 bzw. 9 Monate dauernden chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten bzw. bei Affen keine Wirkungen auf die reproduzierenden Gewebe beobachtet. Carfilzomib verursachte embryo-fötale Toxizität bei trächtigen Kaninchen bei Dosierungen, die niedriger waren als bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten haben. Die Anwendung von Carfilzomib war bei trächtigen Ratten während der Zeit der Organogenese bei Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Tag nicht teratogen, was ca. der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² entspricht.</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit 	
<p>a: Informationen über Maßnahmen zur Risikominimierung wurden anhand der Fachinformation zu Kyprolis[®] dargestellt. Die genannten Abschnitte beziehen sich auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 3.4.1).</p> <p>ARDS: Akutes Atemnotsyndrom; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under The Curve; bzw.: beziehungsweise; C: Celsius; ca.: circa; ESRD: End Stage Renal Disease; HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; l: Liter; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; ml: Millimeter; NYHA: New York Heart Association; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RMP: Risk-Management-Plan; RPLS: reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom; TLS: Tumorlyse-Syndrom; TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ULN: Upper Limit Of Normal; Vd: Bortezomib und Dexamethason; z.B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: (Amgen 2016c, Amgen 2016a)</p>		

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fachinformation zu Carfilzomib, des Risk-Management-Plan sowie des European Public Assessment Report dargestellt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Amgen. 2016a. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2016.
2. Amgen. 2016b. Produktinformation. Anhang I bis III.
3. Amgen. 2016c. European Union Risk Management Plan. Carfilzomib (Kyprolis®). Stand der Information: November 2016 (Version 8.0).