

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixazomib (NINLARO®)

Takeda GmbH

Modul 3 A

Rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom

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

Stand: 14.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	1
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	1
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	12
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einheitliche Response-Kriterien gemäß IMWG	4
Tabelle 3-2: IMWG-Kriterien für Krankheitsprogression und Rezidiv	7
Tabelle 3-3: International Staging System (ISS) und Revised ISS (R-ISS)	8
Tabelle 3-4: Inzidenz von Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10-C90) für die Jahre 2011 - 2016 und die Prognose für das Jahr 2020	24
Tabelle 3-5: 5- und 10-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2011 bis 2016 und die Prognose für das Jahr 2020	25
Tabelle 3-6: Prognostizierte Inzidenz und 10-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms für die Jahre 2020 – 2026.....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-10: Dosierung der Dreifachkombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason innerhalb eines Therapiezyklus	38
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	44
Tabelle 3-15: Übersicht über die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund der Dreifachkombination von Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason	45
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-17: Vergütung GOP 86510 je KV-Bezirk	52
Tabelle 3-18: Vergütung GOP 86520 je KV-Bezirk	53
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	55
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	57
Tabelle 3-21: Schritte zur Dosisreduktion von Ixazomib	65
Tabelle 3-22: Richtlinien zur Dosisanpassung für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	65

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie mit NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (alle Grade, Grad 3 und Grad 4) behandelt wurden.....	73
Tabelle 3-24: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	79
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Typischer Verlauf des Multiplen Myeloms	2
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 Einwohner nach Geschlecht in Deutschland, 2015 – 2016 (1).....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apotheken-Einkaufs-Preis
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AVP	Apotheken-Verkaufs-Preis
COMP	Komitee für Seltene Erkrankungen (Committee for Orphan Medicinal Products)
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>engl. Complete Response</i>)
CT	Computer-Tomographie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>engl. Defined Daily Dose</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>engl. European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module
EPAR	Europäischer Öffentlicher Bewertungsbericht (<i>engl. European Public Assessment Report</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FLC	Freie Leichtketten (<i>engl. Free Light Chain</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GH	Großhandel
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Ig	Immunglobulin
IGH	Gen für die schwere Kette (<i>engl. Immunoglobulin Heavy Locus</i>)
IMiD	Immunmodulierende Wirksubstanz (<i>engl. Immunomodulatory Drug</i>)
IMWG	Internationale Myelom-Arbeitsgruppe (<i>engl. International Myeloma Working Group</i>)
ISS	Internationales Staging System
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MPE	Myeloma Patients Europa
MR	Minimales Ansprechen (<i>engl. Minimal Response</i>)
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MwSt.	Mehrwertsteuer
NA	Nicht zutreffend (<i>engl. Not applicable</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAID	Nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirksubstanz (<i>engl. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>engl. Overall Survival</i>)
PAES	Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (<i>engl. Post-authorisation efficacy study</i>)
PD	Progressive Erkrankung (<i>engl. Progressive Disease</i>)
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>engl. Progression-free Survival</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>engl. Partial Response</i>)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
R-ISS	Revised ISS
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk Management Plan
rrMM	Rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom
sCR	Stringentes vollständiges Ansprechen (<i>engl. Stringent Complete Response</i>)
SD	Stabile Erkrankung (<i>engl. Stable Disease</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Schwelendes Multiples Myelom (<i>engl. Smoldering Multiple Myeloma</i>)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>engl. Summary of Product Characteristics</i>)
SZT	Patientenpopulation mit Stammzell-Transplantation
TMA	Thrombotischer Mikroangiopathie
TTP	Thrombozytopenischer Purpura
ULN	Oberer Grenzwert (<i>engl upper limit of normal</i>)
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>engl. Very Good Partial Response</i>)
WHO	Weltgesundheits-Organisation (<i>engl. World Health Organisation</i>)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Ixazomib ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) nach Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999; entsprechend gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (2-4). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, nachzuweisen.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das vorliegende Anwendungsgebiet Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason benannt (6).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 04. April 2016 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-011) (6). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA die folgenden Behandlungsschemata als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben:

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

Ixazomib wurde im Jahr 2011 der Status eines Orphan Drug zuerteilt, gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden durch das Komitee für Seltene Erkrankungen (COMP,

Committee for Orphan Medicinal Products) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency), der am 6. Oktober 2016 durch das COMP bestätigt wurde (2-4). Für Orphan Drugs ist eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich, da der Zusatznutzen durch die Zulassung belegt ist und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie festgestellt wird.

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Ixazomib wurde am 21. November 2016 von der Europäischen Kommission (EC) die arzneimittelrechtliche Zulassung unter besonderen Bedingungen für das vorliegende Anwendungsgebiet erteilt, unter Bezugnahme auf die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur sowie mit Bezug auf die Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen.

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021.2021a.
2. Europäische Union (EU). VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES - vom 16. Dezember 1999 - über Arzneimittel für seltene Leiden 2000. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1460553489967&uri=CELEX:32000R0141>.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diy]}diacetic acid for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/635488/2011 Rev2 [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
4. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Ninlaro (ixazomib) for the treatment of multiple myeloma 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
5. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY PROTOCOL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-011 Ixazomib. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung

Überblick über die Erkrankung

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, bösartige, hämatologische, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige Erkrankung, die durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Die malignen Plasmazellen produzieren oftmals hohe Mengen an funktionslosen monoklonalen Immunglobulinen, den sogenannten Paraproteinen oder M-Proteinen. Mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 49 % in der deutschen Versorgung ist die Prognose ungünstig (1). Die Überlebensdauern sind heterogen über die Patientenpopulation verteilt und hängen unter anderem von der spezifischen genetischen Komposition der malignen Plasmazellen ab (2-4). Plasmazellen sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems und sind verantwortlich für die Produktion spezifischer Antikörper im Zuge der Immunantwort (5). Die Symptomatik des Multiplen Myeloms, auch als **CRAB**-Merkmale bezeichnet, beruht hauptsächlich auf der Zerstörung des Knochens durch die entarteten Plasmazellen, auf der bereits genannten Überproduktion von M-Proteinen mit daraus resultierender Veränderung der Plasmaviskosität und Präzipitation dieser Proteine z.B. in der Niere, sowie auch auf der Verdrängung der gesunden Hämatopoese im Knochenmark. Daraus resultieren Endorganschädigungen in Form von Hyperkalzämie („HyperCalcemia“) und/oder Niereninsuffizienz („Renal insufficiency“) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) („Anemia“) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion („Bone lesions“). Der Krankheitsverlauf ist durch mehrfache Rezidivenach Therapie, zunehmender Refraktärität und abnehmender Zeit zwischen den Rezidiven gekennzeichnet (6).

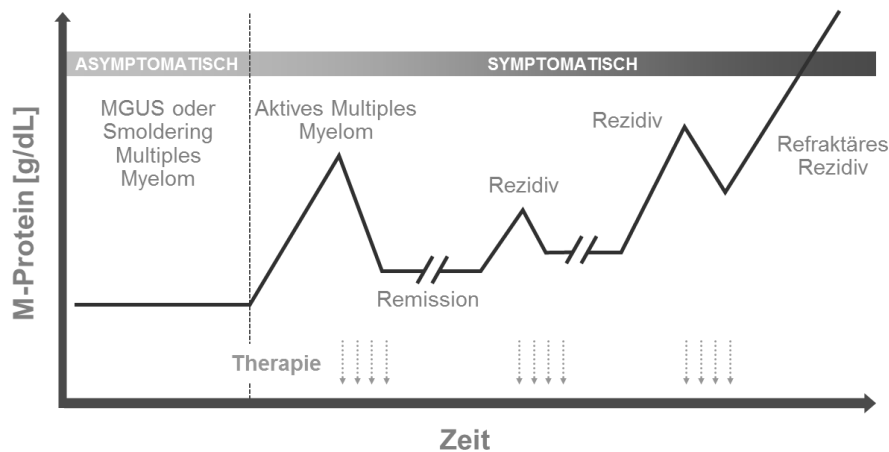


Abbildung 3-1: Typischer Verlauf des Multiplen Myeloms
modifiziert nach (6)

Risikofaktoren

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (medianes Erkrankungsalter >70 Jahre) und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf (1). Weitere Risikofaktoren für die Ausbildung eines Multiplen Myeloms sind eine positive Familienanamnese, Autoimmunerkrankungen und chronische Infektionen, wie eine HIV-Infektion oder eine Hepatitis-C-Virusinfektion; aber auch Übergewicht, Umweltfaktoren und berufsbedingte Risikofaktoren werden mit einem erhöhten Myelom-Risiko in Verbindung gebracht (7-12).

Krankheitsverlauf und Ätiologie

Die Ätiologie des Multiplen Myeloms ist nicht vollständig aufgeklärt. Man geht davon aus, dass der Prozess, der zur Entstehung eines Multiplen Myeloms führt, mit einer initialen, der sog. primären, genetischen Aberration beginnt (13). Die durch die primäre Aberration entstandene Myelom-Vorläuferzelle nistet sich im Knochenmark ein und befindet sich dort in einem Zustand begrenzter Proliferation. Dieses frühe Stadium wird als Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet, ist asymptomatisch und nicht behandlungsbedürftig (14, 15). Durch Akkumulation weiterer, sekundärer genetischer Veränderungen entsteht aus einem MGUS ein weiterhin asymptomatisches „schwelendes“ Multiples Myelom (SMM). Ein MGUS liegt bei etwa 3 % der über 50-jährigen Bevölkerung vor und entwickelt sich mit einer Rate von etwa 1 % pro Jahr zu einem SMM (16-21). Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie sind Patienten mit einem SMM nicht behandlungsbedürftig (22). Weitere genetische Veränderungen führen zur Entstehung eines „aktiven“ Multiplen Myeloms. Der Übergang von einem SMM zu einem Multiplen Myelom vollzieht sich etwa mit einer Rate von 10 % pro Jahr in einem Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose und einer im weiteren Verlauf abnehmenden Übergangsrate (13, 21).

Nach der Diagnose des Multiplen Myeloms wird der Patient mittels einer wirksamen Therapie idealerweise in einen weitestgehend krankheitsfreien Zustand (Remission) gebracht, in dem

auch das charakteristische M-Protein deutlich reduziert oder sogar nicht mehr nachweisbar ist. Das Multiple Myelom gilt dann jedoch nicht als geheilt, denn im weiteren Verlauf wird es in der Regel zu mehrmaligen Rezidiven der Erkrankung kommen. Typischerweise geht ein Rezidiv mit einer noch aggressiveren Erkrankung nach jeder Phase der Remission einher; mit jeder Therapielinie werden kürzere Phasen des Therapieansprechens erreicht und letztlich entsteht eine Therapie-refraktäre Erkrankung (23-27).

Die Symptome des Multiplen Myeloms umfassen unter anderem anämie-bedingte Erschöpfung (Fatigue), durch Knochenfrakturen und Läsionen verursachte Schmerzen sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu vollständigem Nierenversagen durch Ausfällung von M-Protein im distalen Tubulus. In fortgeschrittenen Stadien kann es zur Ausbildung extramedullärer Plasmozytome (Weichteilplasmozytome) kommen. Weiterhin können M-Proteinablagerungen in anderen Organen, wie z. B. Herz oder Gastrointestinaltrakt, zur Ausbildung einer myelom-assoziierten Leichtketten-(AL)-Amyloidose führen. Das Endstadium des Multiplen Myeloms ist der Übergang in eine sekundäre Plasmazell-Leukämie, die mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist (28). Demgegenüber liegt bei der primären Plasmazell-Leukämie keine Vorgeschichte einer Plasmazelldyskrasie vor.

Ein aktives, behandlungsbedürftiges Multiples Myelom liegt nach den aktuellen Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) vor, wenn folgende Kriterien zutreffen (21, 29):

„Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ ODER histologisch nachgewiesenes Knochenplasmozytom oder extramedulläres Plasmozytom UND mindestens eines der folgenden **CRAB**- oder **SLiM**-Kriterien:

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

- **Sixty** = Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$
- **Light chain** = Verhältnis involvierter / nicht involvierter freier Leichtketten im Serum ≥ 100 , insofern der absolute Spiegel involvierter Leichtketten ≥ 100 mg/l beträgt

(Erläuterung: „involvierte“ freie Leichtkette - kappa oder lambda - ist diejenige, die oberhalb der Normgrenze liegt und die „nicht-involvierte“ freie Leichtkette liegt typischerweise innerhalb oder unterhalb des Referenzbereichs)
- **MRI** = Mehr als eine fokale Läsion im Magnetresonanztomogramm (MRT), Größe > 5 mm“

Neben den SLiM-CRAB Kriterien können andere Symptome einen Therapiebeginn nötig machen. So kann es auch durch B-Symptomatik, rezidivierende Infekte, Hyperviskositätssyndrom, Tumorschmerzen, Leichtketten-Amyloidose oder durch eine paraneoplastische Polyneuropathie zu starken Einschränkungen der Lebensqualität kommen, die durch eine Therapie gebessert werden können. Weiterhin sollte beim POEMS-Syndrom mit disseminiertem Befall, das durch Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Skin) gekennzeichnet ist, die Behandlung analog zu der des Multiplen Myeloms erfolgen (22).

Verlaufskontrolle während der Behandlung

Während einer laufenden Behandlung kann anhand geeigneter Untersuchungen das Ansprechen des Patienten auf die gewählte Therapie beurteilt werden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Qualität des Therapieansprechens, also der „Tiefe“ des Ansprechens, und dem Behandlungserfolg: Je besser ein Patient auf eine Therapie anspricht, desto länger sind das therapiefreie Intervall, die Zeit bis zur nächsten Therapielinie und die Zeit bis zum Progress (30-34). Wird hingegen ein fehlendes oder ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erkannt, kann frühzeitig auf eine alternative Therapiestrategie gewechselt werden. In Tabelle 3-1 sind die verschiedenen Abstufungen des Therapieansprechens und die jeweils durch die IMWG definierten Beurteilungskriterien abgebildet.

Tabelle 3-1: Einheitliche Response-Kriterien gemäß IMWG

Subkategorie des Ansprechens	Bewertungskriterien
Vollständiges Ansprechen (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunofixation in Serum und Urin; UND • Abklingen aller Weichteil-Plasmozytome; UND • Anteil Plasmazellen im Knochenmark^a $< 5\%$

Subkategorie des Ansprechens	Bewertungskriterien
Stringentes vollständiges Ansprechen (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> • CR definiert wie oben, sowie zusätzlich: • Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark^a (Immunohistochemie oder Immunofluoreszenz^b) UND • Normales Verhältnis freier Leichtketten (FLC)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • M-Protein in Serum und Urin nachweisbar mittels Immunofixation aber nicht mittels Elektrophorese; ODER • Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 90\%$ und M-Protein im Urin $< 100\text{ mg}/24\text{ Stunden}$
Partielles Ansprechen (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 50\%$ und des M-Proteins im Urin um $\geq 90\%$ oder auf $< 200\text{ mg}/24\text{ Stunden}$. • Falls das M-Protein in Serum und Urin nicht messbar ist^c, kann dieses Kriterium durch die Anforderung einer Abnahme der Differenz zwischen involvierter und nicht involvierter FLC um $\geq 50\%$ ersetzt werden. • Falls sowohl das M-Protein in Serum und Urin als auch die freien Leichtketten im Serum ebenfalls nicht bestimmbar sind, ist eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um $\geq 50\%$ anstelle des M-Proteins erforderlich, wenn der Anteil dieser $\geq 30\%$ betrug. • Zusätzlich zu den genannten Kriterien ist eine Verkleinerung der Weichteil-Plasmozytome um $\geq 50\%$ erforderlich, insofern diese vorhanden waren.
Minimales Ansprechen (MR, bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ und des M-Proteins im Urin um 50-89 % • Zusätzlich ist eine Verkleinerung der Weichteil-Plasmozytome um 25-49 % erforderlich, insofern diese vorhanden waren. • Keine Zunahme der Größe oder Anzahl lytischer Knochenläsionen (die Entwicklung von Kompressionsfrakturen schließt ein Ansprechen nicht aus)
Stabile Erkrankung (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Übereinstimmung mit den Kriterien für CR, VGPR, PR oder progressive Erkrankung (PD).

Subkategorie des Ansprechens	Bewertungskriterien
<p>Alle Stufen des Ansprechens erfordern zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen, die vor Einleitung einer neuen Therapie durchgeführt wurden; Alle Stufen des Ansprechens erfordern ebenso, dass kein Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress oder neue Knochenläsionen gegeben ist, falls eine radiographische Untersuchung erfolgt ist (Radiographische Untersuchungen sind nicht erforderlich, um die Anforderungen dieser Response-Kriterien zu erfüllen).</p> <p>^a Eine Bestätigung mittels Wiederholungs-Biopsie ist nicht erforderlich.</p> <p>^b Die An-/ oder Abwesenheit von klonalen Plasmazellen bestimmt sich nach dem Verhältnis von κ zu λ. Ein auffälliges $\kappa : \lambda$ Verhältnis (per Immunohistochemie oder Immunofluoreszenz) erfordert für die Analyse ein Minimum von 100 Plasmazellen. Als auffälliges Verhältnis, das auf ein Vorhandensein abnormaler Klone hinweist, gilt ein $\kappa : \lambda$ von $>4:1$ oder $<1:2$.</p> <p>^c Die Response-Kriterien sind für alle Kategorien und Subkategorien (außer CR) nur auf Patienten anwendbar, die eine messbare Erkrankung aufweisen, die durch Vorliegen mindestens eines dieser drei Messungen definiert ist: (1) M-Protein im Serum ≥ 1 g/dL (≥ 10 g/L) [10 g/L]; (2) M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden; (3) FLC-Bestimmung im Serum – involvierte FLC Spiegel ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) insofern das FLC-Verhältnis im Serum auffällig war.</p> <p>Ref.: (35, 36)</p>	

Refraktäres Multiples Myelom

Ein refraktäres Multiples Myelom liegt vor, wenn kein Therapieansprechen auf die Primärtherapie oder eine Folgetherapie (Salvage-Therapie) festgestellt werden kann, oder wenn innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie eine progressive Erkrankung (PD) eintritt. Dabei werden zwei Situationen unterschieden, das „rezidierte und refraktäre Myelom“ und das „primär refraktäre Myelom“. Das rezidierte und refraktäre Myelom ist dadurch charakterisiert, dass ein Patient auf eine vorausgegangene Therapie ein Ansprechen gezeigt hat, nachfolgend aber ein Rezidiv entwickelt hat und anschließend auf eine Salvage-Therapie nicht anspricht oder innerhalb von 60 Tagen eine progressive Erkrankung entwickelt. Dahingegen liegt eine primär refraktäre Erkrankung vor, wenn ein Patient auf keine bisherige Therapie wenigstens ein minimales Ansprechen zeigte (36).

Rezidiertes Multiples Myelom

Das rezidierte Myelom ist definiert als die bereits vorbehandelte Erkrankung, die progressiv fortschreitet und die Initiierung einer Salvage-Therapie erfordert, aber nicht die Kriterien einer primär refraktären Erkrankung erfüllt. Dabei wird unterschieden, ob der Krankheitsprogress mittels laborchemischer oder bildgebender Untersuchungen ermittelt wurde, aber Symptome zu diesem Zeitpunkt noch nicht (wieder) aufgetreten sind (sogenannte progressive Erkrankung, PD), oder ob der Patient bereits wieder CRAB-Merkmale aufweist (sogenanntes klinisches Rezidiv) (Tabelle 3-2) (29).

Tabelle 3-2: IMWG-Kriterien für Krankheitsprogression und Rezidiv

Subkategorie des Rezidivs	Bewertungskriterien
Progressive Erkrankung ^a (PD)	<p>Zunahme um 25 % gegenüber dem geringsten Wert während des Ansprechens, von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dL); und/oder • M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 Stunden); und/oder • Nur für Patienten ohne messbare M-Protein-Spiegel in Serum und Urin: Die Differenz zwischen gebundenen und ungebundenen freien Leichtketten (absoluter Anstieg > 10 mg/dL) • Nur für Patienten ohne messbare M-Protein-Spiegel in Serum und Urin sowie ohne messbare FLC: Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anteil ≥ 10 %) • Sicherer Nachweis der Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteil-Plasmozytome oder der Größenzunahme bestehender Knochenläsionen oder Weichteil-Plasmozytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (Korrigiertes Serum Calcium $> 11,5$ mg/dL oder $2,65$ mmol/L), die nur durch die proliferative Plasmazellerkrankung erklärt werden kann.
Klinisches Rezidiv ^b	<p>Ein klinisches Rezidiv erfordert einen oder mehrere direkte Anzeichen einer zunehmenden Erkrankung und/oder Endorganschädigung (CRAB-Merkmale)^a. In der klinischen Praxis sind die folgenden Kriterien anwendbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung neuer Weichteil-Plasmozytome oder Knochenläsionen in Radiogramm, MRT oder anderer Bildgebung. • Sicherer Nachweis der Größenzunahme bestehender Plasmozytome oder Knochenläsionen. Ein sicherer Nachweis ist definiert als eine Zunahme um 50 % (mindestens 1 cm) • Hyperkalzämie ($> 11,5$ mg/dL, $> 2,875$ mmol/L) • Abnahme des Hämoglobins um ≥ 2 g/dL (1,25 mmol/L) oder auf ≤ 10 g/dL • Zunahme des Serum Kreatinins um ≥ 2 mg/dL (177 mmol/L) • Hyperviskosität
<p>^a Ein Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 1 g/dL ist ausreichend für die Feststellung eines Rezidivs, wenn der M-Protein-Spiegel zu Beginn ≥ 5 g/dL betrug; ^b Zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen sind erforderlich, die vor Feststellung eines Rezidivs oder einer progressiven Erkrankung und/oder vor Einleitung einer neuen Behandlung durchgeführt worden sind. Ref.: (35, 36)</p>	

Diagnostik in der Rezidiv-Situation

Die Diagnostik in der Rezidiv-Situation sollte unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren erfolgen, die die Auswahl einer geeigneten Behandlungsstrategie beeinflussen könnten. Neben der Charakterisierung der Krankheitsparameter an sich sollten hierbei auch die Tiefe und Dauer

des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie, assoziierte Nebenwirkungen, die Eignung des Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation sowie patientenindividuelle Umstände, wie z.B. bestehende Komorbiditäten, in der Therapieentscheidung Berücksichtigung finden (37).

In der Rezidiv-Situation wird seitens der IMWG eine Therapie empfohlen, sobald entweder ein symptomatisches Rezidiv eintritt, ein rapider Anstieg des M-Proteins festgestellt wird oder eine extramedulläre Erkrankung nachgewiesen wird.

Stadieneinteilung

Die weit verbreitete historische Einteilung nach Salmon und Durie wurde mittlerweile durch das im Jahr 2005 publizierte Internationale Staging System (ISS) der IMWG ersetzt (38).

Das ISS teilt Patienten mit Multiplem Myelom durch Bestimmung des Serumalbumins und des beta 2-Mikroglobulins im Serum in drei prognostische Subgruppen ein. Im Jahr 2016 wurde die ISS-Klassifikation um den Parameter Lactatdehydrogenase (LDH) und eine zytogenetische Risikostratifizierung ergänzt (Revised ISS, R-ISS) (Tabelle 3-3) (39).

Tabelle 3-3: International Staging System (ISS) und Revised ISS (R-ISS)

	ISS	R-ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin \leq 3,5 mg/l und Albumin \geq 3,5 g/dl	beta 2-Mikroglobulin \leq 3,5 mg/l und Albumin \geq 3,5 g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l	beta 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert
dl: Deziliter; g: Gramm; ISS: Internationales Staging System; l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS. Ref.: modifiziert nach (3)		

Therapie bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung

Eine Therapie des rezidivierten Multiplen Myeloms ist unmittelbar angezeigt, wenn ein symptomatisches Rezidiv vorliegt. Nicht-symptomatische Rezidive gelten bei extramedullärem Auftreten und bei rapidem Anstieg des M-Proteinspiegels als behandlungsbedürftig (40).

Gegenwärtig sind folgende Behandlungsoptionen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen:

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (\geq 1 Vortherapie) (41)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (\geq 1 Vortherapie) (42)

- Bortezomib als Monotherapie (≥ 1 Vortherapie) oder in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei Patienten mit progressiver Erkrankung, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (43)
- Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason oder mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine (jeweils ≥ 1 Vortherapie) (44)
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (≥ 1 Vortherapie) oder mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (45)
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason (jeweils ≥ 1 Vortherapie) oder als Monotherapie für Patienten, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten oder in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für Patienten, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (43, 46)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (≥ 1 Vortherapie) oder in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (47)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (≥ 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid) oder in Kombination mit Dexamethason für Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (48).
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben (49).
- Selinexor in Kombination mit Dexamethason für Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist (50).

- Belantamab Mafodotin als Monotherapie für Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (51).

Weiterhin haben Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Carmustin, Vincristin, Dexamethason, Prednisolon sowie Prednison eine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (52).

Die Wahl des Arzneimittels in der zweiten Therapielinie richtet sich neben dem Zulassungsstatus nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinienbehandlung. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert (3). Weiterhin sollte die Therapieentscheidung in Abhängigkeit des Myelom-Typs, individuelles Risikoprofils und der Gesamtfitness des Patienten erfolgen (22).

Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit MGUS oder Multiplem Myelom soll bei Patienten mit Multiplem Myelom im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) angewendet werden, wobei unter neuen Substanzen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren verstanden werden (Empfehlungsgrad A). Transplantationsfähige Patienten mit einem Frührezidiv nach vorangegangener autologer Stammzelltransplantation können alternativ eine Induktionstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation erhalten, während für Patienten mit einem Spätrezidiv nach autologer Stammzelltransplantation (PFS >18 Monate) eine Induktionstherapie analog zur Erstlinie (bei guter Verträglichkeit) mit anschließender erneuter autologer Stammzelltransplantation (ASZT) infrage kommt. Die autologe Stammzelltransplantation sollte in der Rezidivsituation insbesondere dann erwogen werden, wenn diese trotz Eignung des Patienten nicht im Rahmen der Primärtherapie erfolgte (22).

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt für die Zweitlinienbehandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die in der ersten Linie eine Bortezomib-basierte Therapie ohne Lenalidomid und Daratumumab erhalten haben, eine Triplett-Regime basierend auf Daratumumab oder Ixazomib oder Carfilzomib oder Elotuzumab, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird darüber hinaus als Therapieoption für Patienten in der Zweitlinie empfohlen, die zuvor auf Lenalidomid (mit Bortezomib und Dexamethason) bzw. Bortezomib (in Kombination mit Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason) angesprochen haben. Eine ASZT in der Zweitlinie kommt für Patienten in Betracht, die eine Erstlinientherapie einschließlich ASZT und anschließender Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben und eine mindestens 36-monatige in Remission erreichten (53).

Auch die US-amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen für Patienten mit vorbehandeltem Multiplem Myelom bevorzugt eine Dreifachkombination, basierend auf einem monoklonalen Antikörper (Daratumumab, Isatuximab), Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Ixazomib, Carfilzomib) oder dem Immunmodulator Pomalidomid (54).

3.2.1.2 Charakterisierung der Zielpopulation

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (42).

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

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Das Multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung, die durch mehrfache Rezidive und immer kürzere Phasen der Remission gekennzeichnet ist und letztendlich mangels kurativer Therapien unausweichlich zum Tod der Patienten führt. Deshalb zielen die verfügbaren Behandlungsoptionen des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie primär darauf ab, die Krankheit schnell und möglichst lange unter Kontrolle zu bringen und den Progress der Erkrankung hinauszuzögern. Bei der Auswahl des geeigneten Therapieansatzes müssen sowohl krankheitsbezogene als auch patientenbezogene Faktoren berücksichtigt werden. Demzufolge ergibt sich bei Berücksichtigung des Patientenalters, der Begleiterkrankungen, des Allgemeinzustands, der vorherigen Therapie, der Remissionsdauer und Nebenwirkungen unter der vorausgegangenen Therapie und der individuellen Tumorbiologie eine sehr heterogene Patientenpopulation in der Rezidiv-Situation des Multiplen Myeloms. Es kann daher auch trotz diverser verfügbarer Therapieoptionen kein einheitlicher Therapiestandard benannt werden, auch wenn Dreifach-Kombinationstherapien bevorzugt werden (22, 53, 54). In diesem Abschnitt wird darauf eingegangen, wie sich der therapeutische Bedarf bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie darstellt, mit Bezug auf die Therapieziele

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

I. Antineoplastische Wirksamkeit

- *Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach wirksamen Therapien, die die Tumormasse reduzieren, den Krankheitsprogress hinauszögern und das Gesamtüberleben der Patienten verlängern.*

Das Multiple Myelom ist eine bislang nicht heilbare Erkrankung. Die meisten Patienten erleiden nach initialem Therapieansprechen ein Rezidiv oder sind gelegentlich auch primär refraktär; weitere Rezidive treten innerhalb des Erkrankungsverlaufes auf. In der Regel treten

diese mit jedem Krankheitsprogress früher ein (6). Dementsprechend ist die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 49 % ungünstig (1). Der therapeutische Bedarf für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom besteht somit in effektiven Therapien, die zu einem tiefen und lange anhaltenden Ansprechen führen, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern und die verbleibende Lebenszeit der Betroffenen verlängern können.

In den letzten Jahren wurden zur Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die überwiegend als Zweifach- oder Dreifachkombination eingesetzt werden (siehe 3.2.1.1). In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triple-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. So ergab z.B. eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III-Studien ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) der Triple-Therapie im Vergleich zur Dubletten-Kombinationstherapie (OS HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71–0,94], $p=0,004$; und PFS HR 0,68 [0,62; 0,74], $p<0,001$). Die gepoolten relativen Risiken hinsichtlich des Anteils an Patienten mit objektivem Ansprechen, sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR) und vollständigem Ansprechen betragen 1,19 (95 %-KI: [1,10; 1,27]), 1,44 (95 %-KI: [1,18; 1,77]), und 1,76 (95 %-KI: [1,04; 2,97]) zugunsten der Triplett-Therapien (55). Die Vorteile der Dreifachkombinationen belegt auch eine retrospektive Beobachtungsstudie mit 1255 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom in Deutschland, nach welcher der Anteil an verordneten Triplett-Therapien von 2014 bis 2017 deutlich angestiegen ist und mit signifikant weniger Todesfällen und Hospitalisierungen assoziiert war (56). Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz empfiehlt die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit MGUS oder Multiplen Myelom für Patienten mit Multiplem Myelom im ersten Rezidiv eine Triplett-Kombinationstherapie bestehend aus zwei neuen Substanzen aus der Klasse der monoklonalen Antikörper, Immunmodulatoren bzw. Proteasom-Inhibitoren, sowie einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) (22).

Die Therapiewahl richtet sich nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinienbehandlung, dem vorliegenden Myelomtyp, aber auch nach dem Patientenalter, den Begleiterkrankungen und dem Allgemeinzustand. Da das Patientenkollektiv bei Vorliegen einer refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung sehr heterogen ist, ist die Vielfalt wirksamer Behandlungsoptionen entscheidend für den weiteren Verlauf der Erkrankung und die Prognose der Patienten.

Der Proteasom-Inhibitor Ixazomib zählt in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu den bewährten Dreifachkombinationen beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom und zeigte in der Studie C16010 eine hohe antineoplastische Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Tumorlast im Sinne der Rate eines tiefen Ansprechens (\geq VGPR), auf die statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 53,6 Monaten (siehe Abschnitt 4.3.1 in Modul 4 des Nutzendossiers zu Ixazomib).

Obleich die modernen Dreifachkombinationen zu einer besseren Tumorkontrolle, einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit geführt haben, sollte mittels neuer Therapien langfristig angestrebt werden, das Multiple Myelom für die Mehrzahl der Patienten von einer unmittelbar lebensbedrohlichen in eine chronische Erkrankung umzuwandeln.

II. Verträglichkeit der Behandlung

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

Bei den verfügbaren Wirkstoffen und deren Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um hochwirksame antineoplastische Therapien, die jedoch mit Nebenwirkungen verbunden sind, darunter Thrombozytopenie und Neutropenie sowie nichthämatologische Nebenwirkungen einschließlich peripherer Neuropathie, Infektionen, Dauermüdigkeit (Fatigue), gastrointestinaler Störungen und/oder kardialer Ereignisse (57). Insbesondere bei schweren Verläufen dieser Nebenwirkungen muss die Dosierung angepasst, die Therapie ausgesetzt oder sogar abgebrochen werden (41-43). Im Rahmen von Kombinationstherapien sind hiervon entweder einzelne Wirkstoffkomponenten betroffen, auf die die Nebenwirkung zurückgeführt wird, oder mehrere der kombinierten Wirkstoffe.

Die Anwendung der optimalen therapeutischen Dosis über die gesamte Therapiedauer ist jedoch essentiell für den Behandlungserfolg. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine längere medikamentöse Therapiedauer zu verbesserten Langzeit-Ergebnissen führt, da dadurch das Therapieansprechen verbessert, die verbleibende Rest-Tumorlast noch weiter abgesenkt und dadurch letztlich ein anhaltendes Therapieansprechen und eine langfristige Krankheitskontrolle erreicht werden (41, 43, 58-60). Tatsächlich scheint in der Kombinationstherapie Lenalidomid + Dexamethason nicht nur die kontinuierliche Therapie mit einem verbesserten Gesamtüberleben einherzugehen, gegenüber einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aus anderen Gründen als einem Krankheitsprogress (50,9 Monate vs. 35,0 Monate, $p = 0,0594$). Vielmehr war jeder weitere Zyklus dieser Therapie bereits mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert (HR = 0,92; 95 %-KI [0,89 – 0,96]; $p < 0,0001$) (63). Innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate sind Nebenwirkungen und dadurch bedingte Therapieabbrüche mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. Als prädiktive Faktoren für ein kürzeres Überleben erwiesen sich demnach in einer multivariaten Analyse ein fortgeschrittenes Alter (≥ 75 Jahre), Niereninsuffizienz, das Auftreten schwerer Infektionen, kardiale oder gastrointestinale Ereignisse und der Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (61). Dabei sind ältere Patienten besonders anfällig für unerwünschte Wirkungen und darauf zurückgeführte Therapieabbrüche (61, 62).

Es besteht demnach ein Bedarf an Therapien, die aufgrund ihrer Verträglichkeit über die gesamte Therapiedauer in der optimalen therapeutischen Dosierung angewendet werden können, unter weitestgehender Vermeidung von Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen

aufgrund von Nebenwirkungen. Daten aus der Versorgungsforschung zeigen eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, eine Zweitlinientherapie abzubrechen, wenn diese Bortezomib-basiert (adjustiertes HR: 1,40 [95 % KI: 1,11; 1,77] oder Carfilzomib-basiert (adjustiertes HR: 2,00 [95 % KI: 1,33; 3,03]; $p=0.001$) ist, im Vergleich zu oralen Lenalidomid-basierten Therapieregimen (63).

Die Hinzugabe von Ixazomib zur Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason erwies sich in der Phase-III-Zulassungsstudie C16010 als gut verträglich. So war das mittlere Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses sowie für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des Grades ≥ 3 im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm nicht erhöht. Ixazomib erhöhte darüber hinaus auch nicht das entsprechende Risiko für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (64). Die gute Verträglichkeit von Ixazomib zeigte sich weiterhin in den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, wobei Vorteile in Bezug auf das Symptom Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) dokumentiert wurden. Nachteile bei behandlungsbedingten Symptomen wurden für keine der Symptom-Items des EORTC QLQ-30 oder EORTC QLQ-MY20 berichtet.

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Symptomatik sind insofern von hoher klinischer Relevanz, als dass der Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason mit Ixazomib eine dritte hochwirksame Substanz hinzugefügt wird, dies jedoch nicht mit einer Beeinträchtigung der Verträglichkeit der Kombinationstherapie einhergeht.

III. Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf

Patienten mit renalen und kardiovaskulären Begleiterkrankungen

Eine Auswertung von Patientenakten zeigte die hohe Rate von Komorbiditäten der Patienten mit Multiplem Myelom auf (65). So hatte nahezu die Hälfte (48 %) der Patienten zu Beginn der Erstlinientherapie eine renale und/oder kardiovaskuläre Begleiterkrankung. Bei Beginn der Zweitlinientherapie wiesen bereits mehr als zwei Drittel (68 %) der Erkrankten entsprechende Komorbiditäten auf. In der Behandlungsrealität zeigte sich zudem, dass Patienten mit diesen Komorbiditäten ein kürzeres progressionsfreies Überleben aufweisen, das bei Vorhandensein von renalen und/oder kardiovaskulären Einschränkungen statistische Signifikanz erreicht (HR: 1,54 [95 % KI 1,15; 2,08] $p=0,004$). Das Gesamtüberleben war sogar bei Vorhandensein ausschließlich renaler (HR: 1,58 [95 % KI 1,06; 2,35] $p=0,025$), oder kardiovaskulärer (HR: 1,81 [95 % KI 1,07; 3,06] $p=0,027$) sowie bei Vorliegen renaler und kardiovaskulärer Komorbidität signifikant reduziert (HR: 2,04 [95 % KI 1,36; 3,07] $p<0,0001$).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Im Verlauf des normalen Alterungsprozesses durchläuft die Niere einen strukturellen Veränderungsprozess, der in einer reduzierten Leistungsfähigkeit resultiert (66). Beim Multiplen Myelom stellt eine Verschlechterung der Nierenfunktion häufig den primären Schädigungsmechanismus der Erkrankung dar, 20-40 % der Patienten sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betroffen. Die Ursache hierfür liegt in dem hohen Serumspiegel abnormaler Proteine, die die Niere stark belasten und zur Niereninsuffizienz oder schwerem

akutem Nierenversagen mit Dialysepflicht führen können (67). Um die Sicherheit von Ixazomib bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer moderaten Niereninsuffizienz zu untersuchen, wurden in die Studie C16010 deshalb auch Patienten mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR, > 30 ml/min) eingeschlossen.

Ebenfalls können medikamentöse Therapien die Nierenfunktion beeinträchtigen, die für das Multiple Myelom, assoziierte Begleiterkrankungen oder für andere Indikationen bei den oft älteren Patienten eingesetzt werden. Einige Wirkstoffklassen, darunter nicht-steroidale antiinflammatorische Wirksubstanzen (NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) zur Schmerzbehandlung, Antihypertensiva oder Antibiotika, bergen ein erhöhtes Risiko für nierenschädigende Nebenwirkungen. Durch die beim Multiplen Myelom zumeist vorliegende Multimorbidität und entsprechende Polypharmakotherapie erhöht sich das Risiko der Nierenschädigung bei älteren Patienten zusätzlich (68). Ein besonderes Gefahrenpotenzial geht von Chemotherapeutika und anderen antineoplastischen Therapien aus (69). Der therapeutische Bedarf besteht demnach darin, dass wirksame Therapien auch bei reduzierter Nierenfunktion in der therapeutischen Dosierung angewendet werden können, und dass das Risiko für eine nierenschädigende Nebenwirkung durch die Einführung neuer Wirkstoffe in eine Kombinationstherapie nicht erhöht wird.

Proteasom-Inhibitoren scheinen neben dem verbesserten Gesamtüberleben auch die renale Prognose verbessern zu können. Die Behandlung mit Bortezomib in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason führt zu einer rapiden Absenkung der Produktion freier Leichtketten und bietet somit der Niere die Möglichkeit zur Regeneration (67).

Unter der Dreifachkombination Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason wurde in der Studie C16010 bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine vergleichbare Wirksamkeit beobachtet wie in der gesamten Population. Ixazomib führte darüber hinaus zu einer deutlichen Verringerung der Nephrotoxizität. Unter anderem war das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung um 77 % statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,08; 0,69]; p=0,0041). Für Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Schweregrads ≥ 3 zeigte sich in der entsprechenden zeitadjustierten Analyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,20; 0,79]; p=0,0063) (64).

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird die reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen. Ixazomib ist nicht dialysierbar und kann deshalb ohne Berücksichtigung des Dialysezeitpunkts verabreicht werden (42).

Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität

Das Multiple Myelom geht häufig mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen wie Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz und thromboembolischen Ereignissen einher (70). Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Eine wichtige Rolle spielt das meist hohe Alter der

Patienten, das häufiger als bei jüngeren Menschen mit Diabetes und früheren kardiovaskulären Erkrankungen verbunden ist. Zu den erkrankungsbezogenen Faktoren zählen die kardiale Leichtketten-Amyloidose, Anämie und Nierenfunktionsstörung (71). Das Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung wird zudem durch die Kardiotoxizität der Anti-Myelom-Therapie erhöht. Hierbei sind nicht nur konventionelle Chemotherapeutika wie Anthracycline und Alkylanzien, sondern auch moderne Therapien wie Immunmodulatoren, Proteasom-Inhibitoren, monoklonale Antikörper und Histon-Deacetylase-Inhibitoren zu nennen (70).

Demzufolge kommt der Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen bei Patienten mit Multiplem Myelom eine große Bedeutung zu.

Unter der Dreifachkombination Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason wurde in der Studie C16010 keine erhöhte Kardiotoxizität beobachtet (64). Dies bestätigt präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie, in denen keine Auswirkungen von Ixazomib auf kardiovaskuläre Funktionen festgestellt wurden. Unter der Therapie mit Ixazomib ist bei Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen keine Dosisanpassung erforderlich (42).

Ältere und schwache / gebrechliche Patienten

Die Prognose für ältere (≥ 65 Jahre) oder gebrechliche Patienten mit Multiplem Myelom ist weiterhin schlecht (72). Das Alter ist zusätzlich von besonderer Relevanz, da bei einem Großteil der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Alter die Erstdiagnose Multiples Myelom gestellt wird (siehe Abschnitt 3.2.3). Innerhalb der älteren Patientenpopulation mit Multiplem Myelom besteht zudem eine beträchtliche Heterogenität - bedingt durch die enorme Diversität der Myelom-assoziierten Morbidität sowie durch stark unterschiedliche sonstige Komorbidität. Auch unter Patienten desselben Alters können die kognitiven und körperlichen Fähigkeiten in höchstem Maße unterschiedlich sein (72-76). Gemäß einer Forschungsarbeit der IMWG ist das biologische Alter allein nicht ausreichend, um die Disparitäten der Überlebenseinsichten älterer Myelom-Patienten zu erklären. Zusätzlich sei eine geriatrische Beurteilung basierend auf dem Alter, den Begleiterkrankungen, sowie der kognitiven und körperlichen Funktion erforderlich (72).

Ältere Patienten, die gebrechlich sind und an Begleiterkrankungen leiden, haben nicht nur eine ungünstige Prognose, sondern sind darüber hinaus in der Therapiewahl eingeschränkt. Die bereits erwähnte Studie von Scheid et al. zur Therapielandschaft des rrMM in Deutschland zeigte auf, dass Zweifachkombinationstherapien vor allem bei älteren Patienten noch häufig angewandt werden. Die vergleichsweise geringe Einsatz moderner Triplett-Therapien wurde u.a. auf behandlungsassoziierte Toxizitäten, für die ältere Patienten besonders empfänglich sind, zurückgeführt (56).

Es besteht ein Bedarf an neuen Therapien, die für ältere und gebrechliche Patienten geeignet sind, indem sie eine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit vereinen sowie eine einfache, komfortable Anwendung bei diesen Patienten ermöglichen (77). Für Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Ixazomib eignet sich aufgrund seiner Verträglichkeit als Kombinationskomponente auch für ältere und gebrechlichere Patienten.

Auch die einfache Handhabung mittels einmal wöchentlicher oraler Einnahme kann eine längere Therapieadhärenz unterstützen und somit potenziell diesen therapeutischen Bedarf erfüllen.

Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik

Das Vorliegen bestimmter genetischer Aberrationen hat eine erhebliche prognostische Relevanz für Patienten mit Multiplem Myelom. Gemäß R-ISS befinden sich Patienten mit einer Hochrisiko-Zytogenetik, d.h. Patienten mit einer 17p-Deletion, Translokation t(4;14) oder Translokation t(14;16), im Krankheitsstadium III und erreichen 5-Jahres-Überlebensraten von nur 40 % (3). Die sehr schlechte Prognose von Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik im Vergleich zu Patienten mit Standard-Risiko zeigt sich insbesondere in späteren Therapielinien. Eine retrospektive Chart-Review-Studie mit Daten von 200 Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplem Myelom in Frankreich ergab, dass das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, die eine Zweitlinientherapie begannen, kürzer war als bei Patienten mit Standardrisiko-Zytogenetik (mPFS: 10,6 vs. 28,7 Monate; mOS: 36,5 vs. 73,6 Monate); ähnliche Ergebnisse wurden in der dritten Therapielinie beobachtet (78).

Somit besteht ein hoher Bedarf an Therapien, die die schnell fortschreitende Erkrankung bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik bestmöglich kontrollieren und die Prognose verbessern kann.

Ixazomib zeigte in der Studie C16010 bei Patienten, die eine 17p-Deletion, Translokation t(4;14) oder Translokation t(14;16) aufweisen, eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo mit statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen. Zudem erreichten Patienten im Ixazomib-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm ein um 16 Monate verlängertes Gesamtüberleben (46,9 vs. 30,9 Monate). Ixazomib verbesserte folglich sowohl die Krankheitskontrolle als auch die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (64).

Patienten in späteren Therapielinien

Die Anzahl an Vortherapien bestimmt beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom maßgeblich die Prognose der Patienten. Patienten, die nach einem wiederholten Therapieversagen oder Rezidiv eine Folgetherapie erhalten, sprechen schlechter auf diese an und haben eine geringere Lebenserwartung als Patienten in der ersten oder zweiten Therapielinie. Gemäß einer Analyse der US-amerikanischen Optum®-EHR-Datenbank sank das mediane OS von 41,0 Monaten (95% KI: [32,1-59,6]) in der 2. Linie auf 30,3 Monate (95% KI: [20,1-46,0]) in der 3. Linie (79). In ähnlicher Weise nahmen in der US-amerikanischen retrospektiven longitudinalen Chart-Review-Studie der International Oncology Network (ION)-Datenbank das mediane PFS und OS bei Patienten mit vorbehandeltem Multiplen Myelom beim Übergang von der Erst- zur Viertlinienbehandlung progressiv ab (80). Ein ähnlicher Trend wurde in einem retrospektiven Chart-Review von europäischen Patienten (N=789) berichtet, wo die mittlere Dauer des OS mit zunehmender Therapielinie abnahm, von 4,4 Monaten am Ende der Erstlinienbehandlung auf 2,8, 1,6 und 1,5 Monate in der Zweit-,

Dritt- bzw. Viertlinie (81). Andererseits steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit längerer Dauer der aktiven Behandlung innerhalb der Therapielinien, wie in einer anderen Studie aus der US-amerikanischen Optum EHR-Datenbank gezeigt wurde, in der bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom in der 2. Therapielinie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach einem Jahr bei längerer Therapiedauer festgestellt wurde (adjustiertes OR: 0,78 (95 % KI): [0,77-0,83]; $p < 0,01$) (79).

Neben der ungünstigen Prognose leiden Patienten in späteren Therapielinien häufiger unter Nebenwirkungen der Behandlung und Begleiterkrankungen (82).

Es besteht ein Bedarf an gut verträglichen Arzneimitteln, mit denen Patienten auch in späteren Therapielinien ein gutes Ansprechen und eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichen können. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der Studie C16010 belegen, dass Patienten mit 2 oder 3 Vortherapien in besonderem Maße von der Behandlung mit Ixazomib profitieren. Ixazomib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Progression. Zudem war sowohl der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen als auch der Anteil der Patienten mit einem tiefen Ansprechen unter der Behandlung mit Ixazomib statistisch signifikant höher als unter Placebo. Die hohe Wirksamkeit von Ixazomib in dieser Patientenpopulation spiegelt sich auch in einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 10 Monate (53,0 vs. 43,0 Monate) wider (64).

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

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

Die Welt-Gesundheitsorganisation (WHO) definiert die Lebensqualität wie folgt: „Quality of life is defined as an individual’s perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person’s physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment” (83). Lebensqualität beschreibt demnach das subjektive Erleben eines Menschen und schließt verschiedene Komponenten und Lebensbereiche ein, die durch verschiedene Parameter wie den Gesundheitsstatus, körperliche Symptome, den physischen Funktionsstatus, Lebenszufriedenheit, Glück, aber auch den Lebensstandard oder konkrete Maße wie den Zugang zu Bildung und Transportmöglichkeiten mit einschließen kann (84).

Für viele onkologische Patienten stellt die Krebs-Diagnose und die zugehörige Behandlung eine große Herausforderung dar, die durch zahlreiche psychologische Faktoren beeinflusst wird. Eine Einschränkung der Lebensqualität durch krankheitsspezifische Symptome eines Tumors wird oftmals in späteren Phasen der Krebserkrankung relevant, wenn ein Primärtumor beispielsweise gestreut hat, oder sich die Erkrankung in einem weit fortgeschrittenen Stadium

befindet (84-86). In der Primärbehandlung stellt meist die Therapie eine gravierende Einschränkung für die Lebensqualität dar und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sind nicht selten. Die alleinige Reduktion der Therapie-Nebenwirkungen muss jedoch nicht immer mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehen. Das Auftreten, die Bewertung und die Interpretation von Nebenwirkungen können ebenso durch individuelle Faktoren wie beispielsweise Wissen, Behandlungserwartungen, Angst, Depression und Symptom-Amplifikation beeinflusst werden. Aber auch Umwelteinflüsse wie die Kommunikation mit medizinischem Personal können eine Rolle spielen (84, 87).

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

Wie die Ergebnisse der Studie C16010 belegen, können Patienten unter der Dreifachkombination Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt erhalten. Ixazomib wirkte sich zudem positiv auf die Zukunftsperspektive und die körperliche Funktion aus, wodurch Patienten alltägliche Vorgänge und Aktivitäten (wie z.B. Ankleiden, Toilettengang, Waschen, Nahrungsaufnahme, Spaziergänge) länger selbstständig bewerkstelligen konnten (64).

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

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

Patienten, die von den regelmäßigen Praxisbesuchen zur Infusionsgabe profitieren, sind zum einen diejenigen, die eine geringe Eigenmotivation zur Therapie aufweisen und bei denen daher

die Sicherstellung der Medikamentenverabreichung durch den Arzt besonders empfehlenswert ist, aber auch solche Patienten, für die der engmaschige Praxiskontakt eine willkommene soziale Interaktion darstellt.

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

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

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

Ixazomib wird in Form einer Hartkapsel einmal wöchentlich oral eingenommen (42). Da die Therapie durch den Patienten selbst zur Anwendung gebracht werden kann, sind neben den empfohlenen Kontrolluntersuchungen keine weiteren Arztbesuche zur Medikamenten-Infusion erforderlich. Damit wird trotz der Hinzugabe eines weiteren Wirkstoffs zur oralen Kombination Lenalidomid + Dexamethason der selbstbestimmte Alltag der Patienten in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms nicht durch einen Infusions-bedingten Therapieaufwand beeinträchtigt.

Zusammenfassung

Die modernen Kombinationstherapien ermöglichen Patienten mit Multiplem Myelom eine bessere Tumorkontrolle und eine längere Überlebenszeit. Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor und kann die orale Zweifach-Kombinationstherapie Lenalidomid + Dexamethason zu einer besser wirksamen und komplett oral anzuwendenden Dreifach-Kombinationstherapie ergänzen, ohne substanzielle Toxizität in die Therapie einzubringen.

Ixazomib zeigte in der Studie C16010 vor allem für Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf, darunter Patienten in späteren Therapielinien, Patienten mit vorliegender Hochrisiko-Zytogenetik und Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen oder reduzierter Nierenfunktion, positive Effekte. Auch ältere und gebrechliche Patienten können durch die orale Einnahme besonders von der hochwirksamen oralen Ixazomib-basierten Dreifach-Kombinationstherapie profitieren und einem selbstbestimmten Alltag nachgehen.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung. In der Europäischen Union beläuft sich die Prävalenz auf ca. 4 Fälle pro 10.000 Einwohner (88). Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 wird eine Erkrankung mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 pro 10.000 Personen zu den seltenen Leiden gezählt (89).

Zur Beschreibung der aktuellen epidemiologischen Kennzahlen des Multiplen Myeloms in Deutschland wird die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI herangezogen, die auf den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer basiert und auch alters- und geschlechtsspezifische Angaben enthält (90). Die weiteren Daten zur Inzidenz und Prävalenz werden der aktuellen Publikation des Robert Koch Instituts (RKI) aus dem Jahr 2019 entnommen (1).

Es ist anzumerken, dass die Auswertungen alle Erkrankungen des „Plasmozytoms und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“ mit der ICD-10-C90 erfassen. Hierzu zählen die Codes C90.0 (Multiples Myelom), C90.1 (Plasmazellenleukämie), C90.2 (Extramedulläres Plasmozytom) und C90.3 (Solitäres Plasmozytom) (1). Dabei stellt der ICD-Code C90.0 (Multiples Myelom) innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 den weitaus größten prozentualen Anteil dar (91). Daher wurden für die folgende Beschreibung und Prognose der Inzidenz und Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 die Auswertungen des RKI unverändert herangezogen. Bei der Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurde diese Diskrepanz jedoch entsprechend berücksichtigt.

Tabelle 3-4: Inzidenz von Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10-C90) für die Jahre 2011 - 2016 und die Prognose für das Jahr 2020

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Prognose des RKI für 2020
Inzidenz, Fallzahlen							
weiblich	3.092	3.046	3.025	3.124	3.174	3.087	3.200
männlich	3.760	3.770	3.692	3.710	4.129	4.009	4.400
Gesamt	6.852	6.816	6.717	6.834	7.303	7.096	7.600

Ref.: (1,90)

Im Jahre 2016 wurden insgesamt 7096 Personen mit Multiplem Myelom diagnostiziert (Tabelle 3-4). Dabei war die Erkrankungsrate bei Männern etwas höher als bei Frauen (Männer: 4.009 Fälle; Frauen: 3.087 Fälle) (90). Für das Jahr 2020 wird laut RKI eine Inzidenz von 7.600 erwartet (1).

Das Erkrankungsrisiko steigt in höherem Alter deutlich an, Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten (Abbildung 3-2). Die etwas höhere Erkrankungsrate bei Männern in der Gesamtpopulation spiegelt sich auch in allen Altersgruppen wider.

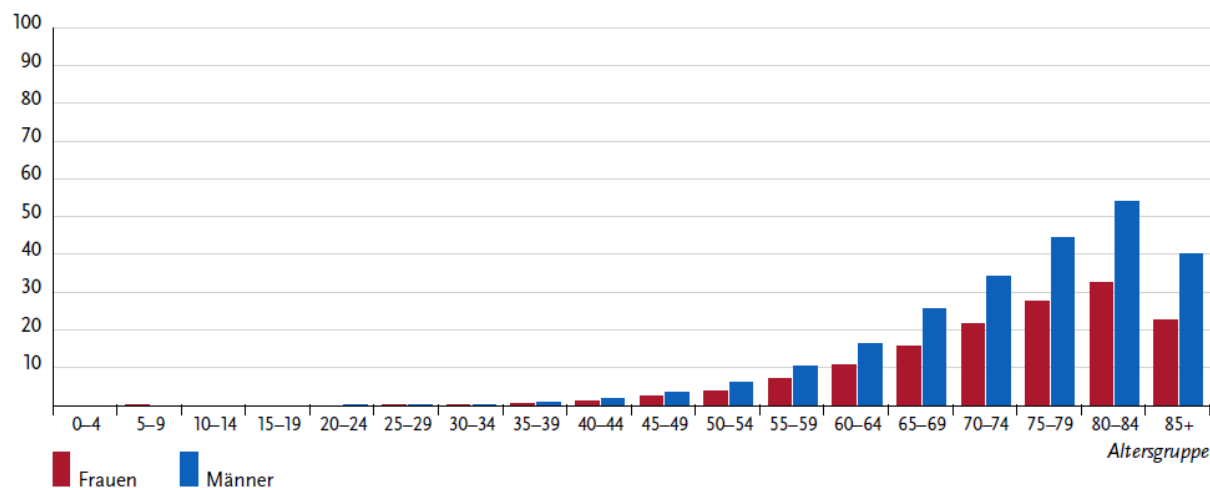


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 Einwohner nach Geschlecht in Deutschland, 2015 – 2016 (1)

Die zeitlichen Entwicklungen der 10-Jahres-Prävalenzzahlen sind in der Tabelle 3-5 dargestellt. Die 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 bezieht sich auf alle Personen, die zum 31.12.2016 noch leben und innerhalb der letzten 10 Jahre erkrankt sind. Die 10-Jahres-Prävalenz für das

Jahr 2016 liegt bei 29.010 (Frauen: 13.145; Männer: 15.865) (90). Das RKI prognostiziert für 2020 eine 10-Jahresprävalenz von 32.900 Patienten (1).

Tabelle 3-5: 5- und 10-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2011 bis 2016 und die Prognose für das Jahr 2020

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Prognose des RKI für 2020
10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen							
weiblich	11.942	12.138	12.294	12.617	12.974	13.145	14.600
männlich	13.181	13.884	14.409	14.734	15.442	15.865	18.300
Gesamt	25.123	26.022	26.703	27.351	28.416	29.010	32.900

Ref.: (1,90)

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 die Angabe von Quellen.

Wie oben beschrieben, konnten für den Zeitraum 2011 bis 2016 Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in veröffentlichten Datenquellen des RKI und ZfKD identifiziert werden. Diese Quellen stellen die Grundlage dar, um jeweils die Inzidenz und 10-Jahres-Prävalenz für die nächsten 5 Jahre (2021-2026) in einer eigener Berechnung abzuschätzen.

Hierzu wurde die mittlere jährliche Steigerungsrate zwischen 2011 und 2016 berechnet und für die Jahre 2020 bis 2026 fortgeschrieben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prognostizierte Inzidenz und 10-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms für die Jahre 2020 – 2026

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz							
	7.297	7.349	7.400	7.452	7.505	7.557	7.610
10-Jahres-Prävalenz							
	32.548	33.498	34.476	35.483	36.518	37.584	38.681
Quelle: Eigene Berechnung							
Jährliche Steigerungsrate Inzidenz(2011-2016):							

$$\sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2016}}{\text{Inzidenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{7096}{6852}} - 1 = 1,0070 - 1 = 0,70\%$$

Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2011-2016):

$$\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2016}}{\text{Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{29010}{25123}} - 1 = 1,0292 - 1 = 2,92\%$$

Basierend auf den Inzidenzwerten aus den Jahren 2016 und 2011 liegt die ermittelte jährliche Steigerungsrate der Inzidenz bei 0,70 %. Daraus ergibt sich für das Jahr 2020 eine Inzidenz von 7.297 Neuerkrankungen, die somit etwas unter der prognostizierten Inzidenz des RKI mit 7.600 Fällen liegt (1). Für das aktuelle Jahr 2021 wurde eine Inzidenz von 7.349 Neuerkrankungen berechnet.

Beachtet man, dass die Patienten durch das erweiterte Spektrum an neuen Therapieoptionen längere Remissionsphasen erreichen, so kann man von einem stärkeren jährlichen Wachstum der Prävalenz ausgehen. Für die 10-Jahres-Prävalenz wurde eine jährliche Steigerungsrate von 2,92 % errechnet, aus der sich für das Jahr 2020 eine 10-Jahres-Prävalenz von 32.548 ergibt. Da die Prognose des RKI bei 32.900 liegt, kann auch hier von einer hinreichend genauen Schätzung ausgegangen werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ixazomib (NINLARO®)	6.159 bis 9.173	5.427 – 8.083

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, auf 4.700 bis 7.000 GKV-Patienten festgelegt (92-94). Diese Zahlen beziehen sich auf das Jahr 2016 und werden mit Hilfe der aktuellen jährlichen Steigerungsrate der 10-Jahres Prävalenz auf das Jahr 2021 hochgerechnet.

Die Hochrechnung für den Zeitraum von 2016 bis 2021 erfolgt mit der oben ermittelten Steigerungsrate von 2,92%, d.h.

$$4700 * 1,0292^5 = 5427 \text{ und}$$

$$7000 * 1,0292^5 = 8083$$

Im nächsten Schritt wird mit Hilfe der aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020 die gesamte Zielpopulation berechnet. Mit Stand Dezember 2020 lebten 83.155.031 Menschen in Deutschland (95). Die absolute Anzahl an GKV-Versicherten betrug im Jahresdurchschnitt 2020 73.274.131 Versicherte (96). Demnach liegt der Anteil an GKV-Versicherten bei 88,12%. Somit beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt 6159 bis 9173 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Ixazomib (NINLARO®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	gering	5.427 – 8.083

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-7 und wird in Abschnitt 3.2.4 erläutert. Diese Angaben beziehen sich auf die gesamte GKV-Zielpopulation, also alle Patienten, die für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Frage kommen. Der zu erwartende Versorgungsanteil der mit Ixazomib behandelten Patienten liegt jedoch deutlich unter dieser Populationsgröße, worauf im Weiteren in Abschnitt 3.3.6 eingegangen wird.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

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

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2.3 wurde auf die 12. Ausgabe der Broschüre „Krebs in Deutschland“ zurückgegriffen, die von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. und dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut herausgegeben wird. Zur Abbildung der altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz wurde ergänzend eine Onlineabfrage auf der Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut durchgeführt.

Es lagen keine publizierten epidemiologischen Daten zur Anzahl der Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet vor. Für die Angabe der Größe der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurden frühere Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet gesichtet und die Beschlüsse des G-BA zu den Wirkstoffen Carfilzomib (Beschluss vom 15. Juli 2021) (94) und Daratumumab (Beschluss vom 15. Februar 2018) (93) herangezogen.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 0 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. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland - 2015/2016.2019.
2. Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk stratification in multiple myeloma, part 1: characterization of high-risk disease. Risk. 2013.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Multiples Myelom - onkopedia leitlinien; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>; Stand: Mai 2018; letzter Zugriff am 30.09.2021.2018.
4. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of Multiple Myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016;blood-2016-01-631200.
5. American Cancer S. About Multiple Myeloma; <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about.html>; letzter Zugriff am 19.10.2021.2021.
6. Durie B. Multiple Myeloma Cancer of the Bone Marrow.2011.
7. Engels EA, Clarke CA, Pfeiffer RM, Lynch CF, Weisenburger DD, Gibson TM, et al. Plasma cell neoplasms in U.S. solid organ transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13:1523-32.
8. Frank C, Fallah M, Ji J, Sundquist J, Hemminki K. The population impact of familial cancer, a major cause of cancer. International Journal of Cancer. 2014;134:1899-906.
9. Perrotta C, Staines A, Codd M, Kleefeld S, Crowley D, A TM, et al. Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. Journal of occupational medicine and toxicology. 2012;7:25.
10. Shen K, Xu G, Wu Q, Zhou D, Li J. Risk of Multiple Myeloma in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. PLoS ONE. 2014;9:e91461.
11. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2009;52:611-22.
12. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2011;47:1606-15.
13. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer. 2012;12:335-48.
14. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J. 2018;8(6):59-.
15. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. Blood Cancer J. 2015;5:e365.
16. Bolli N, Maura F, Minvielle S, Gloznik D, Szalat R, Fullam A, et al. Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma. Nature Communications. 2018;9(1):3363.
17. Dutta AK, Fink JL, Grady JP, Morgan GJ, Mullighan CG, To LB, et al. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. Leukemia. 2019;33(2):457-68.

18. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:2582-90.
19. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1362-9.
20. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2002;346:564-9.
21. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e538-48.
22. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammapathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.01 (Konsultationsfassung, 2021, AWMF Registernummer: 018/035OL; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>; letzter Zugriff am 30.09.2021. 2021.
23. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of Achieving a Complete Response in Multiple Myeloma, and the Impact of Novel Agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:2612-24.
24. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:42-54.
25. Kortüm KM, Mai EK, Hanafiah NH, Shi CX, Zhu YX, Bruins L, et al. Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. *Blood*. 2016;128(9):1226-33.
26. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79:867-74.
27. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(2):100-13.
28. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: From biology to treatment. *European journal of haematology*. 2015;95:16-26.
29. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
30. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011;117:3025-31.
31. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of Pre- and Post-Transplantation Responses on Outcome of Patients With Multiple Myeloma: Sequential Improvement of Response and Achievement of Complete Response Are Associated With Longer Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:5775-82.
32. Martínez-López J, Blade J, Mateos M-V, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118:529-34.
33. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3059-68.

34. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:1399-406.
35. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467-73.
36. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117:4691-5.
37. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e105-e18.
38. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:3412-20.
39. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
40. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016.
41. Bristol Myers Squibb. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2021. 2021.
42. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021. 2021a.
43. Janssen. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021b.
44. Amgen. Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2021. 2021.
45. Bristol Myers Squibb. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2020. 2020 [
46. European Medicines Agency (EMA). Darzalex (daratumumab) - Overview; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex#authorisation-details-section>; letzter Zugriff am 14.10.2021. 2021a.
47. Sanofi GENZYME. Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2021. 2021.
48. Bristol Myers Squibb. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln. Stand: August 2021. 2021.
49. Secura Bio. Fachinformation Farydak® Hartkapseln; Stand: April 2021. 2021.
50. EMA. EPAR zu Nexpovio; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexpovio-epar-medicine-overview_en-1.pdf; Stand: 27.05.2021; letzter Zugriff am 02.09.2021. 2021.
51. Glaxo Smith Kline (GSK). Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2021. 2021.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) vom 15. Juli 2021. 2021a.

53. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(3):309-22.
54. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1685-717.
55. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;113:249-55.
56. Scheid C, Blau IW, Sellner L, Ratsch BA, Basic E. Changes in treatment landscape of relapsed or refractory multiple myeloma and their association with mortality: Insights from German claims database. *European Journal of Haematology*. 2021;106(2):148-57.
57. Colson K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23:1431-45.
58. Mateos M-V, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *ASH Education Program Book*. 2013;2013:488-95.
59. Palumbo A, Niesvizky R. Sustained disease control in transplant-ineligible patients: the role of continuous therapy. *Leukemia research*. 2012;36:S19-S26.
60. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, Rajkumar SV, Siegel D, Bravo M-L, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11:38-43.
61. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98:980-7.
62. Wildes TM, Rosko A, Tuchman SA. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:2531-40.
63. Romanus D, Raju A, Yong C, Seal B, Farrelly E, Noga S, et al. Duration of Therapy in US Patients Treated for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Real-World. *European Hematology Association 21st Congress; Copenhagen2016*.
64. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ixazomib (Ninlaro), Modul 4A. 2021.
65. Yong C, Seal B, Farrelly E, Romanus D, Jhaveri M, Noga S, et al. Practice Patterns and Outcomes in US Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Comorbid Renal Dysfunction and/or Cardiovascular Disease. *European Hematology Association 21st Congress; Copenhagen2016*.
66. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *International journal of molecular sciences*. 2014;15:15358-76.
67. Dolloff NG, Talamo G. Targeted Therapy of Multiple Myeloma. In: El-Deiry WS, editor. *Impact of Genetic Targets on Cancer Therapy*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 197-221.
68. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014;7:457.
69. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7:1713-21.

70. Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(3):26.
71. Bringhen S, Milan A, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica.* 2018;103(9):1422-32.
72. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125:2068-74.
73. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28:269-77.
74. Kumar S, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia.* 2012;26:149-57.
75. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Bäckström B, Carlson K, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *British journal of haematology.* 2006;133:389-96.
76. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N, et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood.* 1999;93:51-4.
77. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33:3921-9.
78. Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Advances in hematology.* 2019;2019:4625787.
79. Hari P, Romanus D, Palumbo A, Luptakova K, Rifkin RM, Tran LM, et al. Prolonged Duration of Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients Treated for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Routine Clinical Care in the United States. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2018;18(2):152-60.
80. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, et al. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert review of hematology.* 2020;13(9):1017-25.
81. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):107-15.
82. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology.* 2016;175(2):252-64.
83. WHO. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 1993;2(2):153-9.
84. Blanckenburg APv. *Lebensqualität in der Onkologie: Die Rolle von Behandlungserwartungen und Lebenszielen.* 2015.
85. Cramarossa G, Chow E, Zhang L, Bedard G, Zeng L, Sahgal A, et al. Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer.* 2013;21:1709-16.

86. Zimmermann C, Burman D, Swami N, Krzyzanowska MK, Leighl N, Moore M, et al. Determinants of quality of life in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19:621-9.
87. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *Journal of Nursing Scholarship*. 2005;37:336-42.
88. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - BLENREP (belantamab mafodotin); Stand: 25.08.2020. 2020.
89. Europäische Union (EU). VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000.
90. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten - Online Datenabfrage zur Epidemiologie des Multiplen Myeloms vom 01.09.2021; Datenstand: 16.03.2021. 2021.
91. Institut für Krebs Epidemiologie e.V. Krebsregister Schleswig-Holstein; <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage>; Stand: 27.06.2019; letzter Zugriff am 04.10.2021. 2019.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ixazomib; Stand: 06.07.2017. 2017.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze); Stand: 15.02.2018. 2018.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason); Stand: 15.07.2021. 2021b.
95. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsforschung auf Grundlage des Zensus 2011; Stand: 05.10.2021. 2021. 2021.
96. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 24. März 2021. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	4 mg oral 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	bis zu 13 Zyklen	3x 1 Tag
Kombinationspartner:				
Lenalidomid*		25 mg oral 1x täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus	bis zu 13 Zyklen	21 Tage
Dexamethason*		40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
*Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht. Ref.: Fachinformation Ninlaro (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-9 und dargestellten Angaben zur Dosierung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurden der Fachinformation für Ixazomib entnommen. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe auch Abschnitt 3.2) (1). Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid beträgt 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 und von Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus Tabelle 3-10. Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (1).

Tabelle 3-10: Dosierung der Dreifachkombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason innerhalb eines Therapiezyklus

28-tägiger Behandlungszyklus (entspricht einem 4-wöchentlichen Zyklus)								
	Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4	
	Tag 1	Tage 2-7	Tag 8	Tage 9-14	Tag 15	Tage 16-21	Tag 22	Tage 23-38
Ixazomib	1x		1x		1x			
Lenalidomid	1x täglich		1x täglich		1x täglich			
Dexamethason	1x		1x		1x		1x	
Ref.: Fachinformation Ninlaro (1)								

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	4 mg oral 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	bis zu 39
Kombinationspartner:			
Lenalidomid*		25 mg oral 1 x täglich an 21 Tagen eines 28- Tage-Zyklus	bis zu 273
Dexamethason*		40 mg oral 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	bis zu 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
*Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht. Ref.: Fachinformation Ninlaro (1)			

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-12: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixazomib ^a	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	bis zu 39	4 mg	max. 156 mg der Ixazomib (0,43 mg DDD pro Tag entsprechend dem ATC-Index des WIdO)
Kombinationspartner:				
Lenalidomid ^b		bis zu 273	25 mg	max. 6.825 mg (682,5 DDD pro Tag à 10 mg, entsprechend dem ATC-Index des WIdO)
Dexamethason ^c		bis zu 52	40 mg	max. 2.080 mg (1.387 DDD à 1,5 mg, entsprechend dem ATC-Index des WIdO)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich				
a: Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht; 3 Behandlungstage x bis zu 13 Behandlungszyklen b: 21 Behandlungstage x bis zu 13 Behandlungszyklen c: 4 Behandlungstage x bis zu 13 Behandlungszyklen Ref.: Fachinformation Ninlaro (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

Gemäß der „Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) wurde für Ixazomib eine DDD in Höhe von 0,43 mg ausgewiesen (2).

Für Lenalidomid ist im ATC-Index des WIdO eine DDD in Höhe von 10 mg angegeben. Die gemäß Lenalidomid Fachinformation empfohlene Dosis von 25 mg pro Gabe weicht deutlich

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

Um den Jahresverbrauch für die Kombinationspräparate Lenalidomid und Dexamethason zu berechnen, wurde demnach nicht auf die jeweilige DDD gemäß WIdO abgestellt, sondern die Angaben zum Behandlungsmodus gemäß der Fachinformation von Ixazomib herangezogen (vgl. Tabelle 3-9). Für Lenalidomid ergibt sich durch Multiplikation von maximal 273 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr mit 25 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch von 6.825 mg Lenalidomid. Für Dexamethason ergibt sich ein Jahresverbrauch von bis zu 2.080 mg bei Multiplikation der maximal 52 Behandlungstage mit 40 mg pro Gabe.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixazomib	4 mg Hartkapseln (3 Stück): 6.431,02 €	6.065,25 € [1,77 €; 364,00 €]
	3 mg Hartkapseln (3 Stück): 6.431,02 €	6.065,25 € [1,77 €; 364,00 €]
	2,3 mg Hartkapseln (3 Stück): 6.431,02 €	6.065,25 € [1,77 €; 364,00 €]
Kombinationspartner:		
Lenalidomid	25 mg Hartkapseln (21 Stück): 8.330,39 €	7.853,92 € [1,77 €; 475,20 €]
Dexamethason	8 mg Tabletten, N3 (100 Tabletten): 123,13 €	112,49 € [1,77 €; 10,64 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich		
*Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht. Ref.: Fachinformation Ninlaro (1)		

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

Die in Tabelle 3-13 dargestellten Kosten pro Packung für Ninlaro, Lenalidomid und Dexamethason entsprechen dem Stand der LAUER-TAXE® vom 01.10.2021.

Zur Ermittlung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel NINLARO® wird der mit dem GKV-Spitzenverband verhandelte Erstattungsbetrag (entspricht dem Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)) in Höhe von 5.200,00 € pro Packung herangezogen und zunächst folgende Großhandelszuschläge angerechnet:

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

Daraus ergibt sich ein Apothekeneinkaufspreis (AEP) in Höhe von 5.238,50 € je Packung à drei Hartkapseln Ixazomib. Diesem Preis werden wiederum weitere Zuschläge angerechnet:

- Variabler Apotheken-Zuschlag: 3,00 %
- Fixer Apotheken-Zuschlag: 8,56 €

Der AVP für eine Packung NINLARO® inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.) beläuft sich somit auf 6.431,02 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (7% Herstellerabschlag sowie 1,77 € Apothekenabschlag) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 6.025,25 € je Packung à drei Hartkapseln Ixazomib.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Fachinformation 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Für Ixazomib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an, die nicht auch für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason erforderlich sind ^{*,#}		
Kombinationspartner: Lenalidomid Dexamethason		Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491] Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr [EBM 13492]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 32122]	19 [#]	19 [#]
		Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest [EBM 01900]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 06211] Augenärztliche Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr [EBM 06212]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4
		Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225]	0,31 (entspricht 1 x je Zyklus)	4

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

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

Tabelle 3-15: Übersicht über die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund der Dreifachkombination von Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason

Bezeichnung der GKV-Leistung	Laut Fachinformation notwendig für		
	Ixazomib	Lenalidomid	Dexamethason
Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491]	Ja	Ja	Ja
Grundpauschale 60. Lebensjahr [EBM 13492]	Ja	Ja	Ja
Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	Ja	Ja	Ja
Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 13500]	Ja	Ja	-
Augenärztliche Grundpauschale 6. – 59. Lebensjahr [EBM 06211]	-	-	Ja
Augenärztliche Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr [EBM 06212]	-	-	Ja

Bezeichnung der GKV-Leistung	Laut Fachinformation notwendig für		
	Ixazomib	Lenalidomid	Dexamethason
Zuschlag für die Behandlung durch einen konservativ tätigen Augenarzt [EBM 06225]	-	-	Ja
Behandlung florider Hämoblastosen „Onkologie-Vereinbarung“ [GOP 86510]	Ja	Ja	Ja
Zuschlag für die orale medikamentöse Tumorthherapie (mit 86510 und 86512 kombinierbar) [GOP 86520]	Ja	Ja	Ja
Quelle: (1, 3, 4)			

Tabelle 3-15 gibt einen Überblick über die zusätzlich notwendigen GKV-Zusatzleistungen. Die einzelnen abrechenbaren Positionen werden in diesem Abschnitt ausführlich erläutert.

Gemäß der Fachinformation zu Ixazomib werden als Begleitmedikation eine virostatistische Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung sowie eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Da in diesem Zusammenhang auf patientenindividuelle Entscheidungsfaktoren hingewiesen wird, ohne Nennung konkreter Wirkstoffe und Dosierungsschemata für den prophylaktischen Einsatz, wird an dieser Stelle von einer allgemeingültigen Kostendarstellung für diese möglichen Begleitmedikationen abgesehen. Durch die Ergänzung von Ixazomib zu der sich bereits in der Anwendung befindenden Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen benötigt, die nicht bereits durch die Einnahme und Verlaufskontrolle der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason erforderlich sind.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Honoraransprüche von Vertragsärzten für erbrachte Leistungen werden in der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) festgelegt und sind im SGB V geregelt. Diese vertragsärztlichen Leistungen sind im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit einem Punktwert, dem dazugehörigen Preis und der Häufigkeit der Abrechnung je Quartal angegeben (5). Laut § 87a Abs. 2 SGB V und § 87a Abs. 2e SGB V wird bis zum 31. Oktober jedes Jahres ein bundeseinheitlicher Orientierungswert für diesen Punktwert von der KV, den Ersatzkassen und den Landesverbänden der Krankenkassen festgelegt. Maßnahmen der Begrenzung von vertragsärztlichen Leistungsmengen und Budgetierung der ausgezahlten Honorare beschränken die ärztliche Vergütung.

Zusätzliche, gesonderte Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und den Vertragsärzten sind für die Vergütung und zur Durchführung onkologischer Behandlungen möglich und finden sich in der bundesweit geltenden „Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung

krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ in Anlage 7 des Bundesmantelvertrag Ärzte (BMV-Ä) (6). Die darin geltenden Vereinbarungen nach § 9 wurden vom GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 1. Juli 2009 getroffen.

Im ambulanten Bereich sollen die durch die onkologische Behandlung entstandenen (Mehr-) Kosten von onkologisch qualifizierten Ärzten gesondert vergütet werden. Diese mit den höheren Aufwendungen im Zusammenhang stehenden Leistungen sind in § 9 Satz 2 der „Onkologie-Vereinbarung“ als Anlage 7 zum BMV-Ä gelistet und weisen gesonderte Vergütungen „zur Erstattung des besonderen Aufwandes, welcher durch die onkologische Betreuung der Patienten nach Maßgabe dieser Vereinbarung anfällt, [...]“ auf (6). Die „Onkologie-Vereinbarung“ regelt jedoch nur die Gebührenordnungsposition (GOP) der abrechenbaren Leistungen und entsprechenden Abrechnungsvoraussetzungen, ohne jedoch genaue Angaben zu den Vergütungen zu geben. Die Vereinbarung zur Vergütung wird auf regionaler Ebene zwischen den einzeln zuständigen Kassenärztlichen Vereinigungen und den Landesverbänden der korrespondierenden Krankenkassen als „Onkologie-Zusatzvereinbarung“ vereinbart und kann in jedem KV-Bezirk unterschiedlich hohe Vergütungen für identische Leistungen aufweisen.

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

Die zusätzliche Gabe von Ixazomib zur Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verursacht keine darüber hinausgehenden Kosten durch zusätzliche GKV-Leistungen, da im Rahmen der Zweifachtherapie mit Lenalidomid und Dexamethason alle notwendigen Leistungen bereits erbracht werden. Nachfolgend werden die im Rahmen der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Therapie und Verlaufskontrolle beschrieben (1, 6). Die Angaben wurden den jeweiligen Fachinformationen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason entnommen. Die entstehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr basieren auf einer maximalen Therapiedauer von 13 Zyklen à 28 Tagen (siehe Angaben Abschnitt 3.3.1).

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

Die Grundpauschalen für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum 59. Lebensjahr [EBM 13491] und für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahr [EBM 13492] sind für die Therapie mit Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason notwendig. In der Grundpauschale ist der persönliche Arzt-Patientenkontakt als obligater Leistungsinhalt festgehalten. Die Grundpauschale ist nur je Behandlungsfall abzurechnen sind. Gemäß § 21 Abs. 1 BMV-Ä bzw. § 25 Abs. 1 EKV ist ein Behandlungsfall demnach definiert als „die Behandlung desselben Versicherten durch dieselbe Arztpraxis in einem Kalendervierteljahr zulasten derselben Krankenkasse“. Somit beträgt die Anzahl der abrechenbaren GKV-Leistungen pro Jahr jeweils vier. Geteilt durch 13 Behandlungszyklen pro Jahr zu jeweils 28 Tagen entsprechen diese jeweils 0,31 abrechenbaren GKV-Leistungen pro Therapiezyklus (1, 3, 4, 6).

2. Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung

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

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

3. Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Die GKV-Leistung „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ [EBM 32122] beinhaltet als obligaten Leistungsinhalt die Untersuchung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung und der mechanisierten Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten. Die Überwachung der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen gemäß Ixazomib Fachinformation wird im Rahmen des kompletten Blutbildes gewährleistet. Diese Untersuchung soll vor jedem Therapiezyklus durchgeführt werden, wird in den ersten drei Monaten der Therapie jedoch häufiger empfohlen, um dadurch frühzeitig eine Thrombozytopenie aufzudecken und behandeln zu können. Mit dieser Annahme ergeben sich 13 durchgeführte Blutbilder in einem Therapiejahr (1, 6).

Gemäß Lenalidomid Fachinformation wird im Rahmen der Früherkennung von Neutropenien und Thrombozytopenien Folgendes empfohlen: „Zur Überwachung von Zytopenien muss unmittelbar vor Behandlungsbeginn, wöchentlich während der ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid und danach monatlich ein großes Blutbild, einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, erstellt werden“. Diese Leistung findet sich in der EBM-Ziffer 32122 wieder und wird insgesamt 19 Mal als mechanisierter, vollständiger Blutstatus innerhalb eines Jahres durchgeführt (3, 6).

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

4. Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest

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

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

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

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

Der Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM-Ziffer 06225) fällt ebenfalls nur für die Behandlung mit Dexamethason an. Dieser enthält als obligaten Leistungsinhalt den persönlichen Arzt-/Patientenkontakt und ist zudem als „Zuschlag zu den Grundpauschalen nach den Nrn. 06210 bis 06212 für die Behandlung eines Versicherten ausschließlich durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte gemäß Nr. 6 der Präambel 6.1“ ausgewiesen (6). Der Zuschlag ist je Behandlungsfall abrechenbar und es ergeben sich über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr und in Abständen von drei Monaten insgesamt vier Untersuchungen durch einen Augenarzt. Bei einer Anzahl von bis zu 13 Behandlungszyklen je 28 Tage ist dies mit einer Anzahl von $4/13 = 0,31$ Augenarztbesuchen pro Behandlungszyklus gleichzusetzen. Es ergeben sich insgesamt vier zusätzliche GKV-Leistungen im Behandlungsjahr (3, 6).

7. Behandlung florider Hämoblastosen

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

8. Zuschlag orale medikamentöse Tumorthherapie

Zusätzlich zur GOP 86510 „Behandlung florider Hämoblastosen“ kann auch noch die Zusatzpauschale „Zuschlag orale medikamentöse Tumorthherapie“ einmalig je Quartal abgerechnet werden. Es ergeben sich je Zyklus 0,31 zusätzliche GKV-Leistungen und insgesamt 4 Leistungen je Behandlungsjahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dreifachkombination aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason	
Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491]	34,93 € (314 EBM-Punkte)
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 13492]*	36,71 € (330 EBM-Punkte)
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	21,25 € (191 EBM-Punkte)
Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 32122]	1,10 €
Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest [EBM 01900]	8,79 € (79 EBM-Punkte)
Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 06211]	13,02 € (117 EBM-Punkte)
Augenärztliche Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 06212]	15,13 € (136 EBM-Punkte)
Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt/-ärzte [EBM-Ziffer 06225]	14,02 € (126 EBM-Punkte)
Behandlung florider Hämoblastosen [GOP 86510]	41,29 € (Mittelwert)
Zuschlag orale medikamentöse Therapie [GOP 86520]	96,70 € (Mittelwert)

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

Die Verabreichung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason führt zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, welche in Tabelle 3-16 dargestellt sind. Die Herleitung und Beschreibung dieser Leistungen wurde im vorherigen Abschnitt ausführlich

dargestellt, daher werden im Folgenden die zu den EBM-Ziffern zugehörigen Kosten aufgeführt. Die Kosten der einzelnen Leistungen werden anhand der zugehörigen Punkte des EBM und des aktuellen Punktwertes von 11,1244 Cent berechnet (7). Jedoch muss bei den vorliegenden Kalkulationen beachtet werden, dass nicht alle Leistungen beliebig oft, sondern nur quartalsweise abgerechnet werden können.

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

Die Höhe der Grundpauschale für die ärztliche Untersuchung bei einem Hämatologen unterscheidet sich nach Alter des Patienten. Zwischen dem 6. und dem 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 13491) ist eine Grundpauschale in Höhe von 314 EBM-Punkten (34,93 €), für Patienten ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffer 13492) sind 330 EBM-Punkte (entsprechend 36,71 €) abrechenbar. Da in der vorliegenden Indikation über 69 % der Patienten 65 Jahre und älter sind, wird zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten die Grundpauschale für die > 60-Jährigen in Höhe von 36,71 € für die gesamte Zielpopulation herangezogen.

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

Die Zusatzpauschale (EBM-Ziffer 13500) ist mit 191 EBM-Punkten und Kosten von 21,25 € hinterlegt. Die Zusatzpauschale ist ebenfalls nur einmal pro Quartal abrechenbar, unabhängig von der tatsächlichen Anzahl an Arztbesuchen.

Mechanisierter vollständiger Blutstatus

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

Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest

Der medizinisch überwachte Schwangerschaftstest (EBM-Ziffer 01900) entspricht Kosten in Höhe von 8,79 €. In der Behandlung mit Lenalidomid ist gemäß Fachinformation ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest einmal im Zyklus vorgeschrieben. Diese Leistung wird für ein Therapiejahr viermal notwendig, da sie nur quartalsweise abrechenbar ist. Da über 69 % der Patienten über 65 Jahre alt sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Patienten nicht mehr im gebärfähigen Alter ist und die für die Lenalidomid-Therapie erforderlichen Schwangerschaftstests nur für einen sehr geringen Teil der Zielpopulation anfallen. In der Fachinformation zu Lenalidomid sind folgende Kriterien für gebärfähige Frauen definiert: „Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Alter ≥ 50 Jahre und seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie

- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.“

Entsprechend Abschnitt 3.2 liegt die Inzidenz des Multiplen Myeloms bei 7.096 Neuerkrankten in der Gesamtpopulation und 3.087 neuerkrankten Frauen (8). Der Frauenanteil in der Inzidenz an der Gesamtpopulation liegt folglich bei 43,50 %. Die 5-Jahres Überlebensrate ist in beiden Geschlechtern identisch, daher kann davon ausgegangen werden, dass die Geschlechterverteilung sich über die Zeit konstant hält. Aus Abbildung 3-2 zu den altersspezifischen Erkrankungsrate des Multiplen Myeloms ergibt sich ein Anteil weiblicher Patienten mit einem Alter ≤ 54 Jahre von 3,57 %. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes liegt das gebärfähige Alter einer Frau zwischen 15 und 49 Jahren (9). Die Gesamtkosten für einen Schwangerschaftstest fallen daher nur für 3,57 % der gesamten Zielpopulation an.

Grundpauschale für die augenärztliche Untersuchung

Auch bei der Grundpauschale für die augenärztliche Untersuchung wird im Rahmen der Vergütung nach dem Alter des zu behandelnden Patienten unterschieden. Für Patienten zwischen dem 6. und dem 59. Lebensjahr liegt die Grundpauschale laut EBM-Ziffer 06211 in einer Höhe von 117 EBM-Punkten (13,02 €), für Patienten ab dem 60. Lebensjahr liegt die Grundpauschale laut EBM-Ziffer 06212 in einer Höhe von 136 EBM-Punkten und wird mit Kosten von 15,13 € veranschlagt. Auch hier wird die Grundpauschale der ≥ 60 -Jährigen für die gesamte Zielpopulation herangezogen.

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

Der Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige (n) Augenarzt/ -ärzte (EBM-Ziffer 06225) beträgt 14,02 € für 126 EBM-Punkte. Diese Leistung wird quartalsweise abgerechnet, es ergeben sich vier zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr.

Behandlung florider Hämoblastosen „Onkologie-Vereinbarung“

Für die orale Applikation kann gemäß Onkologie-Zusatzvereinbarung die GOP 86510 Behandlung florider Hämoblastosen entsprechend § 1 Abs. 2 d und laut Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ einmalig pro Quartal abgerechnet werden (6). Die Vergütung pro Quartal für die GOP 86510 unterscheidet sich je KV-Bezirk:

Tabelle 3-17: Vergütung GOP 86510 je KV-Bezirk

KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86510 [€]	KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86510 [€]
Baden-Württemberg	43,40 €	Nordrhein	51,13 €

KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86510 [€]	KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86510 [€]
Bayern	39,93 €	Rheinland-Pfalz	51,13 €
Berlin	51,99 €	Saarland	51,13 €
Brandenburg	35,08 €	Sachsen (GOP 96500)	16,72 €
Bremen	39,92 €	Sachsen-Anhalt	37,89 €
Hamburg	51,13 €	Schleswig-Holstein	49,58 €
Hessen	39,69 €	Thüringen	16,75 €
Mecklenburg- Vorpommern	51,13 €	Westfalen-Lippe	40,52 €
Niedersachsen	34,80 €		
* für einen „onkologisch qualifizierten Arzt“, ** für einen „onkologisch besonders qualifizierten Arzt“			

Ref.: Regionale Onkologie-Vereinbarungen, Stand: Oktober 2021 (10-26)

Die Behandlung florider Hämoblastosen kann gemäß Onkologie - Zusatzvereinbarung (GOP 86510) mit einem Durchschnittswert in Höhe von 41,29 € (Spanne: 35,08€ - 51,99€) je Quartal je Patient abgerechnet werden.

Zuschlag orale medikamentöse Therapie [GOP 86520]

Tabelle 3-18: Vergütung GOP 86520 je KV-Bezirk

KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86520 [€]	KV-Bezirk	Vergütung für die GOP 86520 [€]
Baden-Württemberg	98,08 €	Nordrhein	127,83 €
Bayern	70,64 €	Rheinland-Pfalz	127,83 €
Berlin	102,51 €	Saarland	127,83 €
Brandenburg	75,23 €	Sachsen	66,33 €

Bremen	92,64 €	Sachsen-Anhalt	87,61 €
Hamburg	127,83 €	Schleswig-Holstein	112,23 €
Hessen	83,76 €	Thüringen	66,43 €
Mecklenburg-Vorpommern	123,83 €	Westfalen-Lippe	85,36 €
Niedersachsen	67,97 €		
Stand: September 2021			

Der Zuschlag für die orale medikamentöse Therapie kann gemäß Onkologie-Zusatzvereinbarung [GOP 86520] mit einem Durchschnittswert von 96,70 € (Spanne: 66,33 € - 127,83 €) je Quartal je Patient abgerechnet werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und **Error! Reference source not found.** (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

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
Zu bewertendes Arzneimittel: Ixazomib			
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen für die orale Applikation von Ixazomib an.	
Kombinationspartner: Lena lidomid, Dexamethason		Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 13491] Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 13492]#	146,84 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung [EBM 13500]	85,00 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM 32122]	20,90 €
		Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest [EBM 01900]**	35,16 €
		Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr [EBM 06211] Augenärztliche Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM 06212]#	60,52 €
		Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225]	56,08 €
		GOP 86510	165,16 €
		GOP 86520	386,81 €
		Gesamtkosten	921,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich			
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht			

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

- $4 \times 36,71 \text{ €} = 146,84 \text{ €}$ für die Grundpauschale der hämatologischen Untersuchung
- $4 \times 21,25 \text{ €} = 85,00 \text{ €}$ für die Zusatzpauschale
- $19 \times 1,10 \text{ €} = 20,90 \text{ €}$ für die notwendigen Blutbilder
- $4 \times 8,79 \text{ €} = 35,16 \text{ €}$ für einen Schwangerschaftstest
- $4 \times 15,13 \text{ €} = 60,52 \text{ €}$ für die Grundpauschale für augenärztliche Untersuchungen
- $4 \times 14,02 \text{ €} = 56,08 \text{ €}$ für den Zuschlag für augenärztliche Untersuchungen
- $4 \times 41,29 \text{ €} = 165,16 \text{ €}$ für den Sonderzuschlag Onkologie
- $4 \times 96,70 \text{ €} = 386,80 \text{ €}$ für den Zuschlag zur medikamentösen Therapie

Insgesamt ergeben sich für die im Rahmen der Therapie mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erbrachten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen über einen Zeitraum von zwölf Monaten Kosten in Höhe von 921,31 €. Für gebärfähige Patientinnen (entsprechend einem Anteil von 3,57 % der Zielpopulation) erhöht sich dieser Betrag aufgrund der notwendigen Schwangerschaftstests auf 956,47 € pro Jahr.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Ixazomib*	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	78.848,25€	keine	keine	78.848,25€
<u>Kombinationspartner:</u> Lena lidomid und Dexa methason		<u>Lenalidomid:</u> 102.100,96€ <u>Dexa methason:</u> 292,47 €	921,31 €	keine	<u>Lenalidomid:</u> 102.100,96€ <u>Dexa methason:</u> 292,47 € <u>Zusatzleistungen:</u> 921,31 € <u>Gesamt:</u> 103.314,74€
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich					
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexa methason verabreicht.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ixazomib wird als Add-On-Therapie zu Lenalidomid und Dexamethason gegeben bei Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Im Abschnitt 3.2.4 wurde die Anzahl der Patienten in der GKV mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf 5.427 bis 8.083 geschätzt.

Therapielandschaft

Die Ermittlung der zu erwartenden Anteile von Ixazomib ist aufgrund der sehr dynamischen Therapielandschaft mit großen Unsicherheiten behaftet. Veränderungen in der Therapielandschaft des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms in Deutschland wurden in einer kürzlich erschienenen Publikation von Scheid et al. untersucht (27). Datengrundlage für diese Studie war die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die Daten von 70 verschiedenen Krankenkassen von ca. sieben Millionen gesetzlich krankenversicherten Personen (ca. 10 % der GKV-Population) enthält. Dabei zeigte sich ein starker Rückgang der Verwendung von Immunmodulator-basierten Zweifach-Kombinationen in der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms. Der Anteil der mit Immunmodulator-basierten Zweifach-Kombinationen behandelten Patienten sank von 74,3 % in 2014 auf 37,6 % in 2017 und war vor allem auf die Reduktion des Anteils der Lenalidomid- und Dexamethason-Kombination zurückzuführen. Gleichzeitig erhöhte sich der Anteil der mit Dreifach-Kombinationen behandelten Patienten von 5,9 % in 2014 auf 31,4 % in 2017. Dabei betrug der Anteil der mit Ixazomib behandelten Patienten in 2017 4,9 %. Allerdings ist zu beachten, dass am Ende des Beobachtungszeitraums im vorliegenden Anwendungsgebiet nur folgende moderne Therapieregime zugelassen waren:

- Carfilzomib und Dexamethason,
- Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason,
- Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason,
- Daratumumab als Monotherapie ab der dritten Therapielinie,
- Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason sowie
- Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Seitdem wurden zahlreiche neue Substanzen und Kombinationen für die Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms zugelassen, so dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung darstellt.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Wahl der Therapie ab der zweiten Therapielinie patientenindividuell in Abhängigkeit von krankheitsbedingten und patientenindividuellen

Komorbiditäten, vorherigen Therapien, kumulativer Toxizität und der Patientenpräferenz erfolgt. Diese und weitere Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Ixazomib nehmen, werden nachfolgend erläutert.

Vorbehandlung

Die Therapiewahl ab der zweiten Linie richtet sich maßgeblich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. Die Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom empfiehlt in der zweiten Therapielinie bei Vorliegen eines Frührezidivs und gutem Allgemeinzustand eine allogene Stammzelltransplantation und bei Vorliegen eines Spätrezidivs und guter Verträglichkeit der Erstlinientherapie eine Wiederholung der Erstlinien-Induktionstherapie. In beiden genannten Fällen kommt eine unmittelbare Folgetherapie mit Ixazomib somit nicht in Betracht. Der Versorgungsanteil von Ixazomib verringert sich weiterhin durch Patienten, die aufgrund von Refraktärität gegenüber Lenalidomid in der Erstlinienbehandlung für eine Lenalidomid-haltige Kombinationstherapie wie Ixazomib + LenDex nicht infrage kommen.

Patientenpräferenzen

Nach einer deutschen Patientenpräferenzstudie, an der 84 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiples Myelom teilnahmen, ist das Applikationsschema der zur Verfügung stehenden Proteasom-Inhibitor-basierten Behandlungsoptionen ein wichtiger Faktor bei der Therapiewahl und gleichbedeutend mit einer progressionsfreien Zeit. Zudem gaben die Befragten an, dass sie die einmal tägliche und einmal wöchentliche orale Einnahme im Rahmen der Ixazomib-basierten Kombinationstherapie gegenüber anderen Applikationsformen wie der einmal täglichen und einmal wöchentlichen oralen Einnahme in Kombination mit einer zweiwöchentlichen Infusion bevorzugen (28).

Auch die europäische Patientenorganisation Myeloma Patients Europe (MPE) betont in einem aktuellen Bericht die Vorteile eines ausschließlich oralen Therapieregimes mit Ixazomib, das durch die einfache Handhabung unter anderem auch für ältere und gebrechlichere Patienten sowie für Patienten mit eingeschränkter Mobilität, Patienten, die auf Pflegekräfte angewiesen sind und Patienten, die aufgrund ihrer Wohnlage den Weg zur Klinik als sehr beschwerlich empfinden, sehr gut geeignet ist (MPE, 2021; nicht publiziert).

Kontraindikation

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Ninlaro mit Stand März 2021 ist eine Behandlung mit Ixazomib lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (1).

Therapieabbrüche

In der Studie TOURMALINE-MM1 wurden Patienten im Ixazomib-Arm mit einer medianen Dauer von 457 Tagen bzw. 16 Zyklen behandelt. Im Studienverlauf brachen ca. 39 % der Patienten die Behandlung mit Ixazomib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Dies erfolgte im Median nach etwa 42 Monaten (29, 30). Es kann allerdings nicht beurteilt werden, inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag widerspiegeln.

Aufteilung nach ambulantem / stationärem Versorgungsbereich

Die Kombinationstherapie Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Aufgrund der komplett oralen Gabe ist es jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, sehr gering ist.

Fazit

Für die Abschätzung der Versorgungsanteile von Ixazomib müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Basierend auf dem für Deutschland beobachteten Versorgungsanteil von 4,9 % und unter Berücksichtigung neuer Therapieoptionen und der Vorbehandlung der Patienten ist davon auszugehen, dass die Anzahl der tatsächlich mit Ixazomib behandelten Patienten nur einen sehr geringen Anteil der GKV-Zielpopulation darstellt.

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.

Aufgrund der dargelegten Faktoren ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für Ixazomib deutlich unter den in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten liegen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zu Dosierung und Behandlungsschema der Kombinationstherapie mit Ixazomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason sind den jeweiligen Fachinformationen

entnommen worden. Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten für alle im Rahmen des vorliegenden Abschnitts benannten Arzneimittel wurden mit dem Stand 01.10.2021 gemäß Angaben aus der Lauer-Taxe berechnet. Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten wurden auf Basis der individuellen Fachinformationen pro Arzneimittel identifiziert. Individuelle Punktwerte einzelner GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (Stand: Juli 2021) und der Zusatzpauschale Onkologie. Die Angaben zu den Defined Daily Doses wurden, sofern nicht anders angegeben, der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK: „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ entnommen. Die aktuellen Zahlen zur Inzidenz des Multiplen Myeloms sind der Publikation des Robert Koch-Instituts entnommen worden.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021.2021a.
2. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand: Mai 2021.2021.
3. Bristol Myers Squibb. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2021.2021.
4. ratiopharm. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg/ 8 mg Tabletten. Stand: Oktober 2018.2018.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2021. 2021.
6. GKV-Spitzenverband und Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). zuletzt geändert am 25.11.2020, in Kraft getreten am 01.01.2021. Available from: http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Praxisnachrichten; https://www.kbv.de/html/1150_54381.php; letzter Zugriff am 14.10.2021. 2021.
8. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland - 2015/2016. Stand: 2019.2019.
9. Statistisches Bundesamt. Geburten - gebärfähiges Alter; [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebraerfaehiges-alter.html#:~:text=Geburten%20Geb%C3%A4rf%C3%A4higes%20Alter&text=In%20der%20Geburtenstatistik%20ist%20f%C3%BCr, die%20Kinder%20dieser%20Frauen%20enthalten](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebraerfaehiges-alter.html#:~:text=Geburten%20Geb%C3%A4rf%C3%A4higes%20Alter&text=In%20der%20Geburtenstatistik%20ist%20f%C3%BCr, die%20Kinder%20dieser%20Frauen%20enthalten;); letzter Zugriff am 20.10.2021. 2021.

10. KV Baden-Württemberg und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
11. KV Bayern und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
12. KV Berlin und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
13. KV Brandenburg und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
14. KV Bremen und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
15. KV Hamburg und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
16. KV Hessen und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
17. KV Mecklenburg-Vorpommern und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
18. KV Niedersachsen und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
19. KV Nordrhein und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
20. KV Rheinland-Pfalz und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
21. KV Saarland und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
22. KV Sachsen und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
23. KV Sachsen-Anhalt und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
24. KV Schleswig-Holstein und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
25. KV Thüringen und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.

26. KV Westfalen-Lippe und Landesverbände der Krankenkassen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2021.
27. Scheid C, Blau IW, Sellner L, Ratsch BA, Basic E. Changes in treatment landscape of relapsed or refractory multiple myeloma and their association with mortality: Insights from German claims database. *European Journal of Haematology*. 2021;106(2):148-57.
28. Wilke T, Mueller S, Bauer S, Pitura S, Probst L, Ratsch BA, et al. Treatment of relapsed refractory multiple myeloma: which new PI-based combination treatments do patients prefer? Patient preference and adherence. 2018;12:2387-96.
29. Takeda. Clinical Study Report - Addendum 2. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Stand: 09. April 2021. 2021b.
30. Takeda. Analysen C16010. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

Dosierung und Behandlungsdauer

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

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

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

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

Eine Dosisanpassung kann bei Auftreten von hämatologischer Toxizität (Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahl $< 30.000/\text{mm}^3$, Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$)

oder nicht-hämatologischer Toxizität (Hautausschlag \geq Grad 2, periphere Neuropathie, weitere nicht hämatologische Toxizitäten Grad 3 - 4) erforderlich werden (siehe Tabelle 3-26). Dosisreduktionen von Ixazomib sollen schrittweise erfolgen: In einem ersten Reduzierungsschritt ist die 4 mg Initialdosis auf 3 mg je Einzeldosis zu reduzieren, in einem zweiten Reduzierungsschritt auf 2,3 mg je Einzeldosis und ein weiterer erforderlicher Reduzierungsschritt geht mit einem Abbruch der Behandlung einher (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Schritte zur Dosisreduktion von Ixazomib

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

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

Da Thrombozytopenie, Neutropenie und Hautausschlag sowohl unter Ixazomib wie auch unter Lenalidomid auftreten können, wird eine wechselnde Dosisanpassung empfohlen. Bei diesen Toxizitäten besteht der erste Schritt der Dosisanpassung in der Aussetzung/Reduktion von Lenalidomid. Die Fachinformation zu Lenalidomid ist entsprechend zu berücksichtigen. Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Tabelle 3-22: Richtlinien zur Dosisanpassung für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl)	
Thrombozytenzahl $< 30.000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> Die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ist. Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und NINLARO mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen. Wenn die Thrombozytenzahl erneut auf $< 30.000/\text{mm}^3$ fällt, die NINLARO- und Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ist. NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl)	

Absolute Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> Die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl $\geq 500/\text{mm}^3$ beträgt. Gemäß den klinischen Leitlinien kann auch das Hinzufügen eines G-CSF in Betracht gezogen werden. Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und NINLARO mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen. Wenn die absolute Neutrophilenzahl erneut auf $< 500/\text{mm}^3$ fällt, die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl wieder $\geq 500/\text{mm}^3$ beträgt. NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Nicht hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
Hautausschlag	
Grad † 2 oder 3	<ul style="list-style-type: none"> Die Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf \leq Grad 1 zurückgegangen ist. Nach der Erholung Lenalidomid mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) fortsetzen. Bei einem erneuten Hautausschlag der Ausprägung Grad 2 oder Grad 3 die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf \leq Grad 1 zurückgegangen ist. NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Grad 4	Behandlung absetzen
Periphere Neuropathie	
Periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Die NINLARO-Behandlung aussetzen, bis sich die periphere Neuropathie auf \leq Grad 1 ohne Schmerzen oder den Zustand zu Behandlungsbeginn verbessert hat. NINLARO nach der Erholung mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.
Periphere Neuropathie Grad 2 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Die NINLARO-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von NINLARO fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den

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

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

Empfohlene Begleitmedikation

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Thrombozytopenie

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

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

Gastrointestinale Toxizitäten

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

Periphere Neuropathie

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

Peripheres Ödem

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

Hautreaktionen

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

Thrombotische Mikroangiopathie

Es wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP), bei Patienten berichtet, die Ixazomib erhielten. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Es sollte eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome von TMA erfolgen. Bei Verdacht dieser Diagnose ist Ixazomib abzusetzen und die Patienten sind auf eine mögliche TMA hin zu untersuchen. Bei Ausschluss der Diagnose TMA kann die Verabreichung von Ixazomib wieder aufgenommen werden. Die Sicherheit einer erneuten Ixazomibtherapie bei Patienten, bei denen zuvor eine TMA aufgetreten ist, ist nicht bekannt.

Hepatotoxizität

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

Schwangerschaft

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Starke CYP3A-Induktoren

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP-Inhibitoren

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

CYP-Induktoren

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

Wechselwirkungen von Ixazomib mit anderen Arzneimitteln

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

Transporter-basierte Interaktionen

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

Orale Kontrazeptiva

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

Wechselwirkungen von Ixazomib mit der Nahrung

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

(1).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

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

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$), die bei 417 Patienten in der NINLARO- und 418 Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe im Rahmen der globalen Phase-III-Zulassungsstudie C16010 und der doppelblinden, placebokontrollierten C16010 China-Fortsetzungsstudie auftraten, waren Diarrhoe (39 % vs. 32 %), Thrombozytopenie (33 % vs. 21 %), Neutropenie (33 % vs. 30 %), Verstopfung (30 % vs. 22 %), periphere Neuropathie (25 % vs. 20 %), Übelkeit (23 % vs. 18 %), periphere Ödeme (23 % vs. 17 %), Erbrechen (20 % vs. 10 %) und Infektionen der oberen Atemwege (21 % vs. 16 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei $\geq 2\%$ der Patienten berichtet, insbesondere Thrombozytopenie (2 %) und Diarrhoe (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie mit NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (alle Grade, Grad 3 und Grad 4) behandelt wurden

Systemorganklasse/Nebenwirkung	Nebenwirkungen (alle Grade)	Nebenwirkungen Grad 3	Nebenwirkungen Grad 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege	Sehr häufig	Gelegentlich	
Herpes zoster	Häufig	Häufig	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie*	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Thrombotische Mikroangiopathie	Selten		Selten
Thrombotischthrombozytopenische Purpura†	Selten	Selten	Selten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Tumorlysesyndrom	Selten	Selten	Selten
Erkrankungen des Nervensystems			
Periphere Neuropathien*	Sehr häufig	Häufig	
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom*†	Selten	Selten	Selten
Transverse Myelitis†	Selten	Selten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig	
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	
Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich	
Konstipation	Sehr häufig	Gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag*	Sehr häufig	Häufig	
Stevens-Johnson-Syndrom†	Selten	Selten	
Akute febrile neutrophile Dermatose	Selten	Selten	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Rückenschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem	Sehr häufig	Häufig	
Hinweis: Die als bevorzugte Begriffe aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf MedDRA, Version 16.0. *repräsentiert eine Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe † außerhalb der Phase-III-Studien berichtet			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Abbrüche

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

Thrombozytopenie

Bei 3 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei $\leq 10,000/\text{mm}^3$. Bei weniger als 1 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei $\leq 5000/\text{mm}^3$. Bei < 1 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der Thrombozytopenie abgesetzt. Die Thrombozytopenie führte nicht zu einem Anstieg von Blutungsereignissen oder Thrombozytentransfusionen.

Gastrointestinale Toxizitäten

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

Hautausschlag

Bei 18 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 10 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag auf. Die häufigste Art des Hautausschlags war makulopapulöser und makulöser Hautausschlag. Bei 2 % der Patienten in der NINLARO-Gruppe verglichen mit 1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag Grad 3 auf. Bei < 1 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von Hautausschlag abgesetzt.

Periphere Neuropathie

Bei 25 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 20 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat eine periphere Neuropathie auf. Bei 2 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden periphere Neuropathie-Nebenwirkungen von Grad 3 berichtet. Die Reaktion, die am häufigsten berichtet wurde, war eine periphere sensorische Neuropathie (16 % und 12 % in der NINLARO- bzw. Placebo-Gruppe). Eine periphere motorische Neuropathie wurde in beiden Behandlungsgruppen nur gelegentlich berichtet (< 1 %). Bei 1 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der peripheren Neuropathie abgesetzt.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen wurden in vielen unterschiedlichen Bezeichnungen gemeldet, die Gesamthäufigkeit betrug bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, 24 % und 15 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren verschwommenes Sehen (5 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 4 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten), trockenes Auge (4 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten), Konjunktivitis (5 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten) und Katarakt (4 % bei den Patienten, die mit Ixazomib

behandelt wurden, und 5 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten). Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 wurden bei 2 % der Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % der Patienten, die ein Placebo erhielten, gemeldet.

Andere Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz aus der globalen Phase-III-Zulassungsstudie C16010 (n = 720) und der doppelblinden placebokontrollierten China-Fortsetzungsstudie C16010 (n = 115) traten die folgenden Nebenwirkungen mit ähnlichen Raten in beiden Behandlungsgruppen (Ixazomib und Placebo) auf: Fatigue (26 % vs. 24 %), Appetitlosigkeit (12 % vs. 9 %), Hypotonie (jeweils 4 %), Herzinsuffizienz (jeweils 3 %), Arrhythmie (12 % vs. 11 %) und Leberinsuffizienz einschließlich Enzymveränderungen (8 % vs. 6 %). Die Häufigkeit von schweren (Grad 3 – 4) Hypokaliämie-Nebenwirkungen war in der Ixazomib-Gruppe höher (5 %) als in der Placebo-Gruppe (< 1 %). Über eine Pilzpneumonie und virale Pneumonie mit tödlichem Ausgang wurde bei Patienten, die Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason in Kombination erhielten, selten berichtet.

Überdosierung

Fälle von Überdosierung wurden bei Patienten, die NINLARO einnehmen, berichtet. Symptome einer Überdosierung stimmen im Allgemeinen mit den bekannten Risiken von NINLARO überein (Abschnitt 4.8). Eine Überdosierung mit 12 mg (auf einmal eingenommen) führte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie starker Übelkeit, Aspirationspneumonie, Multiorganversagen und Tod.

Gegen eine Überdosierung von NINLARO ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Klinische Daten sind nur begrenzt vorhanden. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) überwacht werden und eine unterstützende Therapie erhalten. Ixazomib ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Überdosierungen traten am häufigsten bei Patienten am Beginn der Behandlung mit NINLARO auf. Die Wichtigkeit der genauen Einhaltung aller Dosierungsanweisungen sollte mit den Patienten bei Behandlungsbeginn besprochen werden (1).

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den EPAR sowie den Annex II (B-D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II).

Ixazomib unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

Risk Management Plan (RMP)

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

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

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

Takeda soll im angegebenen Zeitraum die folgende Maßnahme abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: C16010: Vorlage eines Zwischenberichts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der dritten Zwischenanalyse und Abschlussbericht zur abschließenden	Juni 2021

Analyse des Gesamtüberlebens bei der Phase-III, randomisierten, doppelblinden Studie C16010 an erwachsenen Patienten mit rezidivierendem bzw. refraktärem multiplem Myelom.	
---	--

Ref.: (2, 3)

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

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

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

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

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

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

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

Beschreibung	Fällig am
C16019: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach dem Auftreten von etwa 200 Todesfällen weitere Daten zur Gesamtüberlebensrate/PFS2 aus der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie zu Ixazomib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit	September 2022

multiplem Myelom nach einer Stammzellentransplantation vorlegen	
NSMM-5001: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine globale, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie an Patienten mit multiplem Myelom durchführen und einen Bericht mit der abschließenden Analyse vorlegen, wenn erwartet wird, dass mindestens 110 PFS-Ereignisse bei Probanden aufgetreten sind, die prospektiv Ixazomib ausgesetzt waren	Juli 2022

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Angaben in der folgenden Tabelle 3-22 beziehen sich auf die den EPAR sowie die Zusammenfassung der in Kapitel V, Abschnitt V.3 angegebenen risikominimierenden Aktivitäten („Summary Table of Risk Minimization Measures“ des Risk Management Plans (3))

Tabelle 3-24: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtiges identifiziertes Risiko: Schwere Hämorrhagie	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</u> Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus sollte die Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\text{mm}^3$ betragen.

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

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

	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Periphere Neuropathie</u></p> <p>Bei mit NINLARO behandelten Patienten wurden Fälle von peripherer Neuropathie gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Symptome einer peripheren Neuropathie hin überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>Periphere Neuropathie ist als eine der häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt und in Tabelle 3 bzgl. der Nebenwirkungen aufgelistet.</p> <p>„<u>Periphere Neuropathie</u></p> <p>Bei 25 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 20 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat eine periphere Neuropathie auf. Bei 2 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden periphere Neuropathie-Nebenwirkungen von Grad 3 berichtet. Die Reaktion, die am häufigsten berichtet wurde, war eine periphere sensorische Neuropathie (16 % und 12 % in der NINLARO- bzw. Placebo-Gruppe). Eine periphere motorische Neuropathie wurde in beiden Behandlungsgruppen nur gelegentlich berichtet (< 1%). Bei 1% der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei < 1 % der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von peripherer Neuropathie abgesetzt“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Schwere Hautereignisse	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Hautreaktionen</u></p>

	<p>Bei mit NINLARO behandelten Patienten wurden Ausschläge gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Grad 2 oder höher ist eine unterstützende Therapie bzw. eine Dosisanpassung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>„Außerhalb der Phase-III-Studie wurde selten über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet: akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom.“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Herpes-zoster-Infektion	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</u></p> <p>„Bei Patienten, die mit NINLARO behandelt werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung eine virostatische Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die an Studien mit NINLARO teilgenommen haben und eine virostatische Prophylaxe erhielten, zeigte sich eine geringere Inzidenz von Herpes-zoster-Infektionen, verglichen mit Patienten, die keine Prophylaxe erhielten.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>Herpes-zoster-Infektion ist in Tabelle 3 bzgl. der Nebenwirkungen aufgelistet.</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)</u>“</p>

	<p>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) trat bei Patienten unter der Behandlung mit NINLARO auf. PRES ist eine seltene, reversible, neurologische Störung, die sich mit epileptischen Anfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen und Sehstörungen zeigen kann. Eine Tomographie des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie, wird für die Bestätigung der Diagnose verwendet. Wenn Patienten PRES entwickeln, ist die Behandlung mit NINLARO abubrechen.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</u></p> <p>„Außerhalb der Phase-III-Studie wurde selten über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom.“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Anwendung in Schwangerschaft / Stillzeit	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p>„<u>Schwangerschaft</u></p> <p>Frauen sollten während der Behandlung mit NINLARO vermeiden, schwanger zu werden. Wenn NINLARO während einer Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit NINLARO schwanger wird, sollte sie auf die potenzielle Gefahr für den Fötus hingewiesen werden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit NINLARO und für 90 Tage nach Beendigung der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barriere methode zur Empfängnisverhütung anwenden.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:</u></p> <p>„<u>Orale Kontrazeptiva</u></p>

	<p>Wenn NINLARO zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.“</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</u></p> <p>„Da NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht wird, sind auch die Fachinformationen dieser beiden Arzneistoffe für weitere Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu berücksichtigen.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen</p> <p>Gebärfähige weibliche und zeugungsfähige männliche Patienten müssen während und bis zu 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. NINLARO wird bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.</p> <p>Wenn NINLARO zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten aus diesem Grund zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Die Anwendung von NINLARO während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da der Fötus bei Verabreichung an schwangere Frauen geschädigt werden kann. Frauen sollten während der Behandlung mit NINLARO eine Schwangerschaft vermeiden.</p> <p>Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von NINLARO bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p>
--	--

	<p>NINLARO wird in Kombination mit Lenalidomid verabreicht. Lenalidomid ist mit Thalidomid strukturverwandt, Thalidomid ist bekanntermaßen ein Humanteratogen, das schwere lebensbedrohliche Missbildungen verursacht. Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft genommen wird, ist eine teratogene Wirkung beim Menschen zu erwarten.</p> <p>Alle Patientinnen müssen die Vorgaben des Programms zur Schwangerschaftsverhütung für Lenalidomid einhalten, es sei denn, es kann zuverlässig nachgewiesen werden, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Bitte beachten Sie die aktuelle Fachinformation zu Lenalidomid.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob NINLARO oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Dazu liegen keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte aus diesem Grund abgebrochen werden.</p> <p>NINLARO wird in Kombination mit Lenalidomid verabreicht und aufgrund der Anwendung von Lenalidomid muss das Stillen beendet werden.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Fertilitätsstudien mit NINLARO wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).“</p>
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine
Fehlende Informationen: Langzeit-Sicherheit	
Routinemaßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine.
Zusätzliche Maßnahme(n) zur Risikominimierung	Keine.
Quelle:	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Es bestehen keine über die zuvor genannten Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung hinausgehenden 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 Informationen in Abschnitt 3.4 wurden der aktuellen Fachinformation zu NINLARO®, Stand März 2021, dem European Assessment Report zu NINLARO vom 03. August 2021 sowie dem EU Risk Management Plan, Version 6.0 vom 03. September 2020, entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021.2021a.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report NINLARO2016 16.12.2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003844/human_med_001998.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
3. Takeda. Ixazomib EU Risk Management Plan V6.0.; 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Virostatische Prophylaxe	Bei Patienten, die mit Ixazomib behandelt werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung eine virostatische Prophylaxe in Betracht gezogen werden (S.2, Abschnitt 4.2).	ja
	Thromboseprophylaxe	Für Patienten, die mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, wird eine Thromboseprophylaxe empfohlen (S.2, Abschnitt 4.2).	ja
	Überwachung der Thrombozytenwerte	Während der Behandlung mit Ixazomib sollten die Thrombozytenzahlen mindestens monatlich kontrolliert werden (S.3, Abschnitt 4.4).	ja
	Überwachung von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP)	Es sollte eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome von TMA erfolgen (S. 3, Abschnitt 4.4).	ja
	Überwachung von Posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom (PRES)	Wenn Patienten PRES entwickeln, ist die Behandlung mit Ixazomib abzubrechen (S. 3, Abschnitt 4.4).	ja
	Beurteilung und Überwachung von Leberenzymen	Die Leberenzymwerte sollten regelmäßig überwacht und die Dosis sollte bei Symptomen der Grade 3 oder 4 angepasst werden (S. 3, Abschnitt 4.4).	ja
	Überwachung auf die Periphere Neuropathie	Patienten sollten auf Symptome einer peripheren Neuropathie hin überwacht werden (S. 3, Abschnitt 4.4).	ja
	Anwendung von CYP3A-Induktoren	Patienten, bei denen die Behandlung mit einem starken CYP3A-Induktor zusammen mit Ixazomib nicht vermieden werden kann, müssen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs engmaschig kontrolliert werden (S. 3, Abschnitt 4.4).	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation von Ninlaro mit Stand vom März 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version (2021/4. Quartal) verwendet (KBV 2021) (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021.2021a.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2021. 2021.