

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pomalidomid (IMNOVID[®])

Celgene GmbH

Modul 3 A

IMNOVID[®] ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 11 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 12 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 13 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 13 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 27 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 29 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 34 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 34 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 44 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 50 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 55 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 80 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 83 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 85 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 96 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 98 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 117 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 132 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 142 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 209 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 221 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 225 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 227 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 230 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 230 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 236 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 236 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 239 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 249 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 249 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 250 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG)-Kriterien: Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv | 35 |
| Tabelle 3-2: Diagnosekriterien für das Multiple Myelom | 37 |
| Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms | 38 |
| Tabelle 3-4: Prognose in den einzelnen Krankheitsstadien | 39 |
| Tabelle 3-5: CRAB-Kriterien..... | 41 |
| Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2011..... | 52 |
| Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2011 | 52 |
| Tabelle 3-8: Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland..... | 55 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 56 |
| Tabelle 3-10: Mittlere Verweildauern in Monaten für NSZT-Patienten pro Therapielinie | 63 |
| Tabelle 3-11: Mediane Verweildauern je Therapielinie, in Monaten (TLN vs. individuelle Phase III-Studien)..... | 66 |
| Tabelle 3-12: Mittlere Verweildauern in Monaten für SZT-Patienten pro Therapielinie..... | 68 |
| Tabelle 3-13: NSZT/SZT kombinierte mittlere Verweildauern in Monaten pro Therapielinie..... | 69 |
| Tabelle 3-14: Anteil vorbehandelter Patienten zu Beginn einer jeweiligen Therapielinie | 70 |
| Tabelle 3-15: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil Patienten mit SMM..... | 72 |
| Tabelle 3-16: Übersicht Variation einzelner Variablen | 79 |
| Tabelle 3-17: Ober- und Untergrenzen der geschätzten Pomalidomid-Zielpopulation (univariate und multivariate Variationen) | 80 |
| Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 81 |
| Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 99 |
| Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 109 |
| Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 118 |
| Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 132 |
| Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 142 |
| Tabelle 3-24: Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 177 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)..... | 179 |
| Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 209 |
| Tabelle 3-27: Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen | 234 |
| Tabelle 3-28: Schritte zur Dexamethason-Dosisreduktion | 235 |
| Tabelle 3-29: Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen | 235 |
| Tabelle 3-30: Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen | 238 |
| Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-Risikomanagementplan | 239 |
| Tabelle 3-32: Laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung | 244 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Progression nach autologer Stammzelltransplantation, Vergleich konventioneller Therapie gegen „neue“ Wirkstoffe. | 40 |
| Abbildung 3-2: Schätzung der Verweildauern der Therapielinien 5 und 6 durch exponentielle Trendfortschreibung der vorhergehenden Therapielinien | 64 |
| Abbildung 3-3: Absolute Überlebensraten bis fünf Jahre nach Diagnose (ICD-10 C90)..... | 74 |
| Abbildung 3-4: Ablaufschema zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid | 76 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Abs. | Absatz |
| ÄZQ | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMVV | Arzneimittelverschreibungsverordnung |
| Anm. d. Verf. | Anmerkung des Verfassers |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ApBetrO | Apothekenbetriebsordnung |
| APEX | <i>Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions</i> |
| ASH | <i>American Society of Hematology</i> |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ASZT/ASCT | autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>) |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BCNU | Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin) |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMJ | <i>British Medical Journal</i> |
| BSC | Best Supportive Care |
| bzw. | beziehungsweise |
| CCO | <i>Cancer Care Ontario</i> |
| CD | <i>Cluster of Differentiation</i> |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| cm | Zentimeter |
| CRAB | <i>Calcium, Renal, Anemia, Bone</i> |
| CRO | <i>Clinical Research Organisation</i> |
| d | Tag (<i>day</i>) |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| DC | dendritische Zelle (<i>Dendritic Cell</i>) |
| DDD | definierte tägliche Dosis (<i>Defined Daily Dose</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| del17p | Deletion 17p |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| d. h. | das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| dl | Deziliter |
| DRST | Deutsches Register für Stammzelltransplantationen |
| DSUR | <i>Development Safety Update Report</i> |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EC | <i>European Commission</i> |
| ECOG PS | <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EMD | extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>) |
| EORTC | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| et al. | et alii |
| etc. | et cetera |
| EU | Europäische Union |
| FLC | freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>) |
| FOCUS | <i>CarFilzOmib for AdvanCed Refractory MUltiple Myeloma European Study</i> |
| FU | Nachbeobachtungszeit (<i>Follow-up</i>) |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GBE | Gesundheitsberichterstattung |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (engl. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>) |
| GIN | <i>Guidelines International Network</i> |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| h | Stunde (<i>hour</i>) |
| Hb | Hämoglobin |
| hCG | humanes Choriongonadotropin |
| HCl | Hydrochlorid |
| HDT | Hochdosistherapie |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i> |
| I.E. | Internationale Einheiten |
| Ig | Immunglobulin |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgG | Immunglobulin G oder Gammaglobulin |
| IgM | Immunglobulin M |
| IMWG | <i>International Myeloma Working Group</i> |
| IRAC | <i>International Response Adjudication Committee</i> |
| ISS | <i>International Staging System</i> |
| ITT | <i>Intention-to-Treat</i> |
| i. v. | intravenös |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KG | Körpergewicht |
| KGaA | Kommanditgesellschaft auf Aktie |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kaplan-Meier |
| KOF | Körperoberfläche |
| l | Liter |
| LD-Dex | niedrig-dosiertes Dexamethason (<i>Low Dose Dexamethasone</i>) |
| LDH | Laktat-Dehydrogenase |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| max. | maximal |
| mg | Milligramm |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MGUS | monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>) |
| mind. | mindestens |
| Mio. | Millionen |
| MM | Multiples Myelom |
| mmol | Millimol |
| µmol | Mikromol |
| MP | Melphalan+Prednison |
| M-Protein | monoklonales Protein |
| MPT | Melphalan+Prednison+Thalidomid |
| MUGA | <i>Multi Gated Acquisition Scan</i> |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NCI-CTC | <i>National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria</i> |
| NCT | <i>National Clinical Trial</i> |
| NGC | <i>National Guideline Clearinghouse</i> |
| NICE | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NIHR HSC | <i>National Institute for Health Research Horizon Scanning Research & Intelligence Centre</i> |
| NK-Zelle | Natürliche Killerzelle |
| Nr. | Nummer |
| NSZT | nicht-stammzelltransplantiert |
| NV | <i>Naamloze Vennootschap</i> |
| NVL | Nationale VersorgungsLeitlinien |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| ORR | Gesamtansprechrage (<i>Overall Response Rate</i>) |
| OS | Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) |
| p | p-Wert |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>) |
| PML | Progressive Multifokale Leukenzephalopathie |
| Pom+LD-Dex | Pomalidomid+niedrig-dosiertes Dexamethason (<i>Pomalidomide+Low Dose Dexamethasone</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PR | partiell es Ansprechen (<i>Partial Response</i>) |
| PSUR | <i>Periodic Safety Update Report</i> |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Q | Quartal |
| qd | quaque die |
| QLQ-C30 | <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> |
| QLQ-MY20 | <i>Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20</i> |
| QoL | Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>) |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial</i> |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risikomanagementplan |
| rrMM | rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom |
| S. | Seite |
| s. c. | subcutaneous |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMM | schwelendes Multiples Myelom (<i>Smoldering/Smouldering Multiple Myeloma</i>) |
| sog. | sogenannte |
| SPM | sekundäres Primärmalignom |
| SZT | Stammzelltransplantation/stammzelltransplantiert |
| Tbl. | Tabletten |
| TLN | Tumorregister Lymphatische Neoplasien |
| TTP | Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>) |
| u. a. | unter anderem |
| UKG | Ultraschall Kardiographie |
| USA | <i>United States of America</i> |
| VBAMDex | Vincristin+BCNU+Adriamycin+Melphalan+Dexamethason |
| VCMBP | Vincristin+Cyclophosphamid+Melphalan+BCNU+Prednison |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| VISTA | <i>Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma</i> |
| VMP | Velcade+Melphalan+Prednison |
| vs. | versus |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-------------------------------------|
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| WIdO | Wissenschaftliches Institut der AOK |
| Wo | Wochen |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (MM), die mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (Celgene Europe Limited, 2015a).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) - in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel - eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes benannt.

Diese Patientengruppe wird im folgenden Dossier als „Patientengruppe A“ bezeichnet.

Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, wurde als ZVT Best Supportive Care benannt.

Diese Patientengruppe wird im folgenden Dossier als „Patientengruppe B“ bezeichnet. Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 18.06.2015 fand unter der Vorgangsnummer 2015-B-046 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Beratungsanforderung des pharmazeutischen Unternehmens zur Festlegung der ZVT statt.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) vertritt der G-BA die Auffassung, dass verschiedene Wirkstoffe in einer breiter definierten Indikation für Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie zugelassen sind, und somit hinsichtlich der ZVT im Sinne einer patientenindividuellen zielgerichteten Therapie nach Definition des G-BA zu berücksichtigen sind.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Pomalidomid (Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben) sei von diesen Wirkstoffen umfasst.

Zugelassene Wirkstoffe in der Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie sind laut G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015b):

- Dexamethason
- Lenalidomid
- Bortezomib
- pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Doxorubicin
- Vincristin
- Cyclophosphamid
- Prednison
- Prednisolon
- Melphalan
- Interferon alfa-2b
- Carmustin

Bei der Umsetzung der ZVT soll dargelegt werden, inwieweit die Behandlung mit Dexamethason eine adäquate Wahl darstellt und anhand der bestverfügbaren Evidenz begründet werden, inwieweit Dexamethason mindestens gleichermaßen geeignet ist als andere zugelassene zielgerichtete Therapien (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015a).

Des Weiteren konkretisiert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015a).

Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nach Definition des G-BA nicht geeignet sind, wurde als ZVT Best Supportive Care bestimmt.

Diese Patientengruppe wird im folgenden Dossier als „Patientengruppe B“ bezeichnet. Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Auf dieser Basis bildet der G-BA die beiden im Abschnitt 3.1.1 dargelegten Patientengruppen.

Die Celgene GmbH vertritt die Auffassung, dass - basierend auf einer durchgeführten systematischen Literaturrecherche - eigentlich keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Pomalidomid (IMNOVID[®]) existiert.

Dies ist zum einen mit der Tatsache begründet, dass der G-BA in seiner ersten Nutzenbewertung aus dem Jahr 2013 feststellt, dass es in Deutschland keine in der Indikation zugelassenen Medikamente gibt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013). Dies bestätigt auch eine Suche in der AMIS-Datenbank des DIMDI, die seitens des pharmazeutischen Unternehmens im Rahmen der G-BA-Beratungsanfrage durchgeführt wurde.

Zudem kommen auch nach Standards der evidenzbasierten Medizin gemäß den Recherchen der Celgene GmbH keine alternativen Therapien zu Pomalidomid infrage. Da zudem auch keine nicht-medikamentöse Behandlung als Behandlungsalternative infrage kommt und außer für Pomalidomid noch für keine Alternativtherapie ein patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellt wurde, sind für keine alternative Behandlung die Kriterien 1 bis 4 gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 G-BA VerFO erfüllt (Celgene GmbH, 2015), (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015c), (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015a). Pomalidomid (IMNOVID[®]) hat die beste verfügbare Evidenz in der zu betrachtenden Indikation und ist auch aufgrund seiner Wirksamkeit ein Solist im Anwendungsgebiet, für das vor Einführung von Pomalidomid keine Standardtherapie existierte und für das auch seitdem keine andere Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte. Schon kurz nach seiner Zulassung wurde Pomalidomid (IMNOVID[®]) von Myelomexperten als Standardtherapie bezeichnet und fand Eingang in die DGHO-Leitlinien zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Kortüm et al., 2013, Dimopoulos, 2013, San Miguel et al., 2013b, Weisel, 2013). Aus Sicht der Celgene GmbH wäre also Pomalidomid (IMNOVID[®]) als Standardtherapie zu betrachten, für die keine zweckmäßige Vergleichstherapie existiert.

Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten den Zusatznutzen aber gegenüber der ZVT nachzuweisen hat, wurde von Seiten der Celgene GmbH eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die bestverfügbare Evidenz hinsichtlich der vom G-BA genannten Wirkstoffe, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, sowie Best Supportive Care zu ermitteln.

Mittels einer nachfolgend beschriebenen systematischen Literaturrecherche, die u. a. nach der bestmöglichen klinischen Evidenz in Form von RCTs sucht, wurde unter den vom G-BA genannten, zielgerichteten Therapien für den Wirkstoff Dexamethason die bestverfügbare und stärkste Evidenz identifiziert. Das Vorgehen und die Ergebnisse zu den einzelnen Wirkstoffen werden nachfolgend näher dargelegt.

Die Suche zur Identifizierung der bestverfügbaren Evidenz hinsichtlich der vom G-BA genannten Wirkstoffe, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, sowie Best Supportive Care, wurde im Zeitraum zwischen 09.07.2015 und 31.07.2015 durchgeführt. Hierbei wurde wie folgt vorgegangen:

- Suche nach allen vom G-BA aufgelisteten Wirkstoffen bzw. BSC

- Suche nach RCTs in Form einer bibliographischen Literaturrecherche (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie in Studienregistern (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform (WHO) und Pharm.Net Bund) im breit angelegten Anwendungsgebiet rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom
- Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten (systematischen Reviews und Meta-Analysen) im breit angelegten Anwendungsgebiet rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche
- Berücksichtigung von Evidenz der einzelnen Datenbanken seit deren Instandsetzung.

Desweiteren wurden Suchen in den Leitliniendatenbanken (NVL (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, NICE, DAHTA, NIHR HSC, BMJ Clinical Evidence, CCO, DGHO, NCCN, NCI und ESMO) ebenso durchgeführt wie eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien sowie relevanten Publikationen.

Alle Quellen wurden nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet und auf deutsche und englische Quellen eingeschränkt. Der Zeitraum wurde nicht beschränkt. Die Suchstrategie, die Ergebnisse der Volltext-Screenings sowie die genauen Ausschlussgründe für die im Volltext ausgeschlossenen einzelnen Quellen sind detailliert in den Anhängen dargestellt (siehe Modul 5; Anhang 3-A1 bis 3-D1).

Das Vorgehen und die Ergebnisse zu den einzelnen Wirkstoffen werden nachfolgend näher dargelegt.

Patientengruppe A: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind

Dexamethason als Monotherapie hatte vor Zulassung von Pomalidomid seinen Stellenwert in der Rezidivtherapie bei denjenigen Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben. Dexamethason ist in Deutschland zur Palliativtherapie maligner Tumore zugelassen und aufgrund einer breiten Evidenzbasis auch in der Behandlung des Multiplen Myeloms anerkannt (AbZ-Pharma GmbH, 2013). Bereits 1986 führte Alexanian dieses Schema als Therapie für das rezidivierte/refraktäre Multiple Myelom ein (Alexanian et al., 1986). Raab und Goldschmidt stellen bezüglich des Stellenwerts der Dexamethason-Monotherapie in dieser Indikation fest: „Dieses Schema diente seitdem (Etablierung durch Alexanian 1986, Anm. d. Verf.) als Standardtherapie in einer Vielzahl von Meilensteinstudien...“ (Raab und Goldschmidt, 2010).

Auch die *American Society of Hematology* (ASH) beschreibt Dexamethason als effektive und verträgliche Therapieoption für solche Patienten, die alle wirksameren Arzneimittel ausgeschöpft haben (Mehta et al., 2010). Die Projektgruppe „Multiples Myelom“ des Tumorzentrums München beurteilt Dexamethason als eine der wirksamsten Einzelsubstanzen auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Fischer et al., 2012). Dort wird Dexamethason

auch als „integraler Bestandteil der Myelomtherapie“ im Rezidiv bezeichnet. San Miguel et al. bezeichnen Dexamethason als Standardtherapie für schwer vorbehandelte Myelom-Patienten in der Zeit vor der Zulassung von Pomalidomid („...at the time of trial design [der MM-003-Studie, Anm.d.Verf.] it was the standard salvage Tx for heavily pretreated pts“) (San Miguel et al., 2013b).

Auch die systematische Literaturrecherche zeigte, dass Dexamethason-Monotherapie bislang die Vergleichstherapie in insgesamt acht RCTs in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom war, darunter mehreren Meilensteinstudien (MM-009, MM-010, APEX, OPTIMUM) inklusive der Zulassungsstudie MM-003, die zur europäischen Zulassung von Pomalidomid führte (Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007, Richardson et al., 2005, Kropff et al., 2012, San Miguel et al., 2013a). Für MM-003 wurde die Entscheidung zugunsten von Dexamethason als Vergleichstherapie getroffen, da es zum Zeitpunkt des Studiendesigns die international akzeptierte Therapieoption der Wahl für schwer vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiples Myelom war (San Miguel et al., 2013b). Drei weitere RCTs, bei denen Dexamethason als Vergleichstherapie gefunden wurde, sind

- NCT00017602: *Dexamethasone With or Without Oblimersen in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma* (Chanan-Khan et al., 2009)
- NCT01102426: *Aplidin - Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma (ADMYRE)*
- NCT01302392: *A Study of Carfilzomib vs. Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (FOCUS)*

Abgesehen von NCT01302392 (FOCUS) und der Pomalidomid-Zulassungsstudie MM-003 fallen die übrigen oben genannten sechs randomisierten kontrollierten Studien aufgrund von Unterschieden in der Patientenpopulation nicht in das Anwendungsgebiet von Pomalidomid. NCT01302392 (FOCUS) erbringt ebenfalls keine Evidenz für eine der in Abschnitt 3.1.1 genannten möglichen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet, da zum einen keine Vollpublikation vorliegt, zum anderen da im Vergleichsarm die Gabe von Prednison, Dexamethason oder eines anderen, äquivalenten Steroids mit optionaler Cyclophosphamid-Addition möglich war, so dass keine klare Evidenz für eine dieser Substanzen aus dieser Studie gewonnen werden kann. Somit ergab die systematische Literaturrecherche nur MM-003 als evidenzgenerierende RCT im Anwendungsgebiet. Jedoch lässt sich festhalten, dass Dexamethason-Monotherapie in den oben genannten acht randomisierten, kontrollierten Studien bei rezidiviertem/refraktärem Multiples Myelom untersucht wurde. Dies entspricht einer Evidenzlage, die für keine anderen der vom G-BA genannten Wirkstoffe gegeben ist.

Weiterhin liegt, wie bereits angesprochen, die Evidenz aus der randomisierten kontrollierten Phase III-Studie MM-003 vor, die als Zulassungsstudie einen direkten Vergleich zwischen Pomalidomid+Dexamethason und Dexamethason-Monotherapie gewährleistet und somit die bestmögliche Evidenz umfasst. Aufgrund der genannten Evidenz kommt die Celgene GmbH

zu dem Schluss, dass Dexamethason für die Patienten im Anwendungsgebiet vor der Zulassung von Pomalidomid eine adäquate Wahl darstellte. Es verfügt sowohl im Anwendungsgebiet als auch in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom nach Pomalidomid über die beste Evidenz und ist mindestens gleichermaßen oder besser als zielgerichtete Therapie geeignet als die anderen, vom G-BA genannten Wirkstoffe.

Doxorubicin ist zur Behandlung des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms zugelassen oder in liposomaler Formulierung in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven Multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind (TEVA GmbH, 2014a, Janssen-Cilag International NV, 2015a). Doxorubicin-Monotherapie zeigt jedoch in der Literatur keine Evidenz und wird weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, noch in Handbüchern oder systematischen Reviews zur Therapie des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms empfohlen. Randomisierte, kontrollierte Studien, die Doxorubicin im zu betrachtenden Anwendungsgebiet untersuchen, liegen nicht vor. Es findet sich lediglich eine Originalpublikation bezüglich einer RCT bei rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom:

- NCT00103506 (Eudra-CT: 2004-001842-34): *A Randomized Controlled Study of DOXIL/CAELYX (doxorubicin HCL liposome injection) and VELCADE (bortezomib) or VELCADE Monotherapy for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma* (Orlowski et al., 2007)

Diese Studie erbringt im Anwendungsgebiet keine Evidenz, da Patienten ab dem ersten Rezidiv eingeschlossen wurden und Refraktärität nicht vorgeschrieben war. Weiterhin war eine Bortezomib-Vorbehandlung ausgeschlossen und eine Lenalidomid-Vortherapie nicht möglich, da Lenalidomid zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zugelassen war. Die Patientenpopulation ist also nicht mit der von Pomalidomid vergleichbar. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Doxorubicin besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Melphalan ist zur Therapie des Multiplen Myeloms (Plasmozytoms) zugelassen (Aspen Pharma Trading Limited, 2014). Es wird vorwiegend im Rahmen der Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms, jedoch auch als Primärtherapie bei nicht-transplantablen Patienten häufig eingesetzt (z. B. MP, VMP, MPT). Auch die Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms ist durch die breite Zulassung von Melphalan prinzipiell abgedeckt. Allerdings wird keines der in der Fachinformation von Melphalan angegebenen Schemata (Melphalan+Prednison (MP), Vincristin+Carmustin (BCNU)+Doxorubicin (Adriamycin)+Dexamethason (VBAMDex) und Vincristin+Cyclophosphamid+Melphalan+Carmustin (BCNU)+Prednison (VCMBP)) in Konsensus-Papern, europäischen oder deutschen Leitlinien, Handbüchern oder systematischen Reviews für die Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms empfohlen.

Randomisierte, kontrollierte Studien, die Melphalan im zu betrachtenden Anwendungsgebiet oder in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom untersu-

chen, liegen nicht vor. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Melphalan besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Carmustin ist in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2010). Es wird weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, Handbüchern oder systematischen Reviews zur Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms empfohlen. Randomisierte, kontrollierte Studien, die Carmustin im zu betrachtenden Anwendungsgebiet oder in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Myelom untersuchen, liegen nicht vor. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Carmustin besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Zudem ist Carmustin seit Februar 2014 außer Vertrieb genommen und somit nicht am deutschen Markt verfügbar (LAUER-FISCHER GmbH, 2015).

Prednison/Prednisolon ist zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen (Merck Serono GmbH, 2013, Merck Serono GmbH, 2014). Es kann demgemäß auch in der Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms angewendet werden, allerdings erfolgt dies vorwiegend im Rahmen von Kombinationsschemata. Als Monotherapie ist Prednison, im Gegensatz zu Dexamethason, nicht etabliert, und wird in dieser Form weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, Handbüchern oder systematischen Reviews zur Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms empfohlen. Es liegt nur eine randomisierte, kontrollierte Studie, die Prednison/Prednisolon im zu betrachtenden Anwendungsgebiet untersucht, vor:

- NCT01302392: *A Study of Carfilzomib vs. Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (FOCUS)*

NCT01302392 (FOCUS) erbringt jedoch keine Evidenz für eine der in Abschnitt 3.1.1 genannten möglichen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet, da zum einen keine Vollpublikation vorliegt, zum anderen da im Vergleichsarm die Gabe von Prednison, Dexamethason oder eines anderen, äquivalenten Steroids mit optionaler Cyclophosphamid-Addition möglich war, so dass keine klare Evidenz für eine dieser Substanzen aus dieser Studie gewonnen werden kann. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Prednison/Prednisolon besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Lenalidomid ist im Bereich des fortgeschrittenen Myeloms in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie zugelassen (Celgene Europe Limited, 2015b). Jedoch ist empfohlen, Lenalidomid bis zum Progress zu geben, so dass die Erkrankung nach empfohlener Therapie *per definitionem* Lenalidomid-refraktär ist (Chen et al., 2013, Dimopoulos et al., 2011). In diesem Fall ist eine Re-Therapie medizinisch nicht sinnvoll.

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, noch in Handbüchern oder systematischen Reviews zur Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms Empfehlungen hinsichtlich einer Re-Therapie ausgesprochen. Randomisierte kontrollierte Studien, die Lenalidomid Re-Therapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet oder in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Myelom untersuchen, liegen ebenso nicht vor. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Lenalidomid Re-Therapie besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Bortezomib ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Als Re-Therapie kommt es jedoch nur für ausgewählte Patienten in Betracht, nämlich solche mit „einem guten Ansprechen und einer langen Remissionsdauer“ (mindestens das mittlere progressionsfreie Überleben) nach der ersten Behandlung mit Bortezomib (Dechow et al., 2012). Weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, noch in Handbüchern oder systematischen Reviews zur Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms wird Bortezomib

Re-Therapie empfohlen. Auch die Fachinformation von Bortezomib spricht lediglich vom Vorliegen „begrenzte[r] Informationen“ zur Wiederholungsbehandlung mit Bortezomib (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Selbst die speziell auf Bortezomib fokussierte Publikation „Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline“ erwähnt Bortezomib Re-Therapie nicht (Kouroukis et al., 2014). Randomisierte kontrollierte Studien, die Bortezomib Re-Therapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet oder in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Myelom untersuchen, liegen nicht vor. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Bortezomib Re-Therapie besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Vincristinsulfat ist zur Behandlung des Multiplen Myeloms als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie zugelassen (TEVA GmbH, 2014b). Es kann demgemäß auch in der Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms angewendet werden. In der Primärtherapie hat Vincristin keinen Vorteil gegenüber Dexamethason gezeigt und wird nicht empfohlen (Kumar et al., 2004, Alexanian et al., 1992, Kortüm et al., 2013). Zur Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms findet die Vincristin-Monotherapie in der Literatur keine Erwähnung und wird - ebenso wie Vincristin-haltige Kombinationsschemata - weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, noch in Handbüchern oder systematischen Reviews empfohlen. Randomisierte, kontrollierte Studien, die Vincristinsulfat im zu betrachtenden Anwendungsgebiet oder in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Myelom untersuchen, liegen nicht vor. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Vincristin besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Cyclophosphamid ist zur Remissionsinduktion bei Plasmozytom zugelassen (Baxter Oncology GmbH, 2015). Es wird jedoch vorwiegend in der Primärtherapie eingesetzt und als verträglichere Alternative zu Melphalan diskutiert. Allerdings zeigte sich in Studien im Setting der Primärtherapie kein Vorteil Cyclophosphamid-haltiger Kombinationen gegenüber Melphalan/Prednison (Fischer et al., 2012). Für die Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms wird Cyclophosphamid weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, noch in Handbüchern oder systematischen Reviews empfohlen. Randomisierte, kontrollierte Studien, die Cyclophosphamid im zu betrachtenden Anwendungsgebiet untersuchen, liegen nicht vor. Es finden sich lediglich zwei RCT in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Myelom:

- NCT00813150: *Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Cyclophosphamide in Patients With Relapsed or Not Controllable Multiple Myeloma* (Kropff et al., 2014)
- NCT01432600: *Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide* (Baz et al., 2014)

Für beide Studien liegt nur je ein Kongressabstract, aber keine Vollpublikation vor.

NCT00813150 hat keine zu Pomalidomid vergleichbare Patientenpopulation und fällt somit nicht in dessen Anwendungsgebiet, da nur Patienten mit 1-3 Vortherapien eingeschlossen wurden, die entweder primär-refraktär oder rezidiviert, nicht aber rezidiviert und refraktär waren. Weiterhin wurden nur 96 Patienten rekrutiert, so dass die Investigatoren selbst den Schluss ziehen, die Studie habe zu wenig Power, um Evidenz zu generieren („...the study is underpowered to draw firm conclusions.“) (Kropff et al., 2014).

NCT01432600 testet nur eine Kombination von Pomalidomid, Cyclophosphamid und Dexamethason, hat ein nicht vergleichbares Patientenkollektiv (nicht rezidiviert und refraktär, keine vorgeschriebene Vorbehandlung mit Bortezomib) und umfasst nur 70 Patienten, so dass auch diese Studie nicht geeignet ist, Evidenz für Cyclophosphamid im Anwendungsgebiet oder der weiter gefassten Indikation rezidiviert/refraktäres Myelom zu generieren. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Cyclophosphamid besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Interferon alfa-2b ist beim Multiplen Myelom zugelassen als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mindestens 50 % Reduktion des M-Proteins) (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013). Die Erhaltungstherapie ist ein spezifisches Therapiekonzept, welches meist nach der Primärtherapie bzw. vorwiegend nach Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation, zum Tragen kommt (Adam et al., 2012). Da Erhaltungskonzepte von den meisten Therapeuten nicht als eigene Therapielinie, sondern als ergänzende Fortführung einer Induktions-therapie gesehen werden, ist Interferon alfa-2b als Teil der Primärtherapie zu betrachten und fällt nach Ansicht der Celgene GmbH deshalb nicht in die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende Indikation.

Der Wortlaut der Zulassung von Interferon alfa-2b erlaubt jedoch grundsätzlich auch den Einsatz beim rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom. Jedoch liegen für die Interferon-Erhaltungstherapie selbst in der Primärtherapie uneinheitliche Daten vor – einige Studien zeigten Vorteile, andere negative Auswirkungen (Adam et al., 2012). Auch zwei Metaanalysen konnten kein einheitliches Bild liefern, es ist also unklar, welche Patienten von Interferon profitieren und es tolerieren. Aufgrund der signifikanten Toxizität (u. a. schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie Depression und Suizid, Netzhautablösung, Blutdruckabfall) und unklarer Vorteile wird das Konzept der Interferon-Erhaltung nicht empfohlen (Adam et al., 2012, Kortüm et al., 2013, Merck Sharp & Dohme Limited, 2013): „[Interferon ist] für die Erhaltung nicht gut geeignet, weil es zu keiner relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, jedoch zu inakzeptablen Nebenwirkungen führt“ (Adam et al., 2012). Für den Einsatz beim rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom wird Interferon-Erhaltungstherapie weder in Konsensus-Papern, europäischen bzw. deutschen Leitlinien, noch in Handbüchern oder systematischen Reviews empfohlen. Effekte auf das Gesamtüberleben sind nicht bewiesen (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013). Randomisierte, kontrollierte Studien, die Interferon im zu betrachtenden Anwendungsgebiet oder in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Myelom untersuchen, liegen nicht vor. Aufgrund der dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass Interferon alfa-2b besser als zielgerichtete Therapie geeignet wäre als Dexamethason.

Zusammengefasst zeigt sich für die meisten der vom G-BA hinsichtlich der ZVT genannten möglichen zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (MM), die mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben keine oder nur sehr begrenzte Evidenz. Für Dexamethason liegt jedoch einige Evidenz und Erfahrung vor, da es eine seit langem etablierte und in ihrer Wirksamkeit auch bei schwer vorbehandelten Patienten anerkannte Therapieoption ist. Im direkten Vergleich zu Pomalidomid+Dexamethason liegen - im Gegensatz zu den anderen vom G-BA gelisteten möglichen zielgerichteten Therapien - Daten aus einer randomisierten kontrollierten Phase III-Studie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet vor. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO G-BA sollen direkte Vergleichsstudien vorrangig berücksichtigt werden, die an Populationen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt worden sind. Diese Anforderungen erfüllt aus den vom G-BA genannten Wirkstoffen jedenfalls Dexamethason.

Auch in der weiter gefassten Indikation des rezidivierten/refraktären MM ist Evidenz aus insgesamt acht RCT mit einem Dexamethason-Arm vorhanden, mehr als bei jedem anderen der vom G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe. Dexamethason kommt für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage und ist von den genannten Wirkstoffen der einzige, der in der Literatur als Standardtherapie für schwer vorbehandelte Myelom-Patienten vor der Zulassung von Pomalidomid bezeichnet wurde (San Miguel et al., 2013b). Insofern war Dexamethason für alle Patienten im Anwendungsgebiet vor der Zulassung von Pomalidomid eine adäquate Wahl.

Aufgrund der hier dargelegten Evidenzlage finden sich keine Anhaltspunkte, dass eine andere zielgerichtete Therapie besser geeignet wäre als Dexamethason. Daher wird nachfolgend der Zusatznutzen von Pomalidomid in diesem Nutzendossier gegenüber Dexamethason diskutiert.

Patientengruppe B: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

Laut Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses kommt für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, Best Supportive Care (BSC) unter Ausschluss zielgerichteter Therapien als Behandlungsform in Betracht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015c).

Diese Auffassung wird von der Celgene GmbH nicht geteilt. In der nachfolgenden Argumentation soll diese Sichtweise näher erläutert werden.

Pomalidomid erfüllt eindeutig das Kriterium einer zielgerichteten Therapie, welche vom G-BA bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dexamethason attestiert bekommen hat (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Wenn Patienten demnach grundsätzlich für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, so dürften sie *per definitionem* auch nicht für eine zielgerichtete Therapie mit Pomalidomid geeignet sein. BSC würde einer Behandlungssituation entsprechen, in der ein Einsatz von Pomalidomid nicht mehr zu erwarten wäre.

Somit existiert aus Sicht der Celgene GmbH auch keine Überschneidung zwischen Pomalidomid und Best Supportive Care im Sinne eines gemeinsamen Anwendungsgebiets. Nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 1 VerfO G-BA ist aber die Grundvoraussetzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es sich dabei um „eine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ des zu bewertenden Arzneimittels handelt. Dies ist aber gerade nicht der Fall, da BSC für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gar keine zweckmäßige Therapie sein kann.

Ein Vergleich von Pomalidomid versus BSC im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien wäre ebenfalls fragwürdig: Entweder kommen die betreffenden Patienten, wie eben ausgeführt, nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage, so dass sie auch nicht mit Pomalidomid behandelt werden können. Kommen sie jedoch für eine zielgerichtete Therapie infrage, wäre es unethisch, sie in einen BSC-Arm unter Ausschluss zielgerichteter Therapien zu randomisieren.

Interpretiert man jedoch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierte Patientengruppe B dahingehend, dass die genannten Patienten für die vom G-BA genannten zugelassenen zielgerichteten Substanzen (Abschnitt 3.1.1) nicht geeignet sind, und deshalb vor der Zulassung von Pomalidomid mit BSC behandelt worden wären, jedoch prinzipiell Pomalidomid als zielgerichtete Therapie erhalten könnten, so zeigt sich, dass diese Patientengruppe im Therapiealltag vernachlässigbar gering ist und damit in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle spielt.

Zum einen ist Pomalidomid ab der dritten Therapielinie zugelassen und wird aufgrund seiner nachgewiesenen Effektivität nicht vorwiegend nach Ausschöpfung aller anderen Optionen gegeben. Vielmehr verdrängt Pomalidomid weniger effektive, weniger evidenzbasierte Therapieoptionen im Therapiealgorithmus nach hinten. Dies begründet sich insbesondere darin, dass Pomalidomid bereits als Standardtherapie bezeichnet wird, was für die anderen zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nicht gilt (San Miguel et al., 2013b, Dimopoulos, 2013, Weisel, 2013). Die Therapieentscheidung Pomalidomid versus BSC wird also im therapeutischen Alltag nur selten auftreten. Auch die in Leitlinien empfohlene Möglichkeit, Patienten, die die zugelassenen Wirkstoffe ausgeschöpft haben, in klinische Studien zwecks Testung neuer Therapien bzw. Therapiekombinationen einzuschließen, verringert die Wahrscheinlichkeit, dass ein Therapeut die Entscheidung Pomalidomid versus BSC treffen muss (Kortüm et al., 2013).

Zum anderen können aufgrund der Möglichkeit, verfügbare Wirkstoffe zu kombinieren und auch in niedrigeren und damit auch für multimorbide Patienten verträglichen Dosierungen zu applizieren, alle Patienten mit zielgerichtet wirksamen Substanzen behandelt werden. Auch in der Endphase der Erkrankung sind die Patienten prinzipiell in der Lage, eine zugelassene, zielgerichtet wirksame Therapie zu erhalten. Der Einsatz einer solchen ist dann auch sinnvoll, um in der letzten Lebensphase die Krankheitslast bzw. Symptomatik durch eine Hemmung des Myelomwachstums oder eine vorübergehende Zurückdrängung der Erkrankung zu reduzieren (Mehta et al., 2010, Snowden et al., 2011).

Die Fachkreise und Patientenorganisationen bestätigen, dass es angesichts der verfügbaren Möglichkeiten heutzutage keine Patientengruppe gibt, die aufgrund klar definierter klinischer Faktoren definitiv nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage kommt. Es gibt nur vereinzelte Patienten, bei denen ein Zusammenspiel aus schwerwiegenden, Myelom-bedingten Zytopenien, einer bekannten Unverträglichkeit gegenüber Steroiden und/oder einer sehr kurzen weiteren Lebenserwartung (wenige Wochen) dazu führen kann, dass Therapeut und Patient entscheiden, keine weitere zielgerichtete Therapie durchzuführen. Dafür, dass die Zahl an Patienten, die nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, vernachlässigbar gering ist und in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle spielt, spricht auch der folgende Fakt: Weder in der Fachliteratur noch in den Leitlinien zur Myelom-Therapie (DGHO, ESMO) finden sich Kapitel zur Versorgung terminal kranker/rein palliativ zu versorgender Myelom-Patienten im Sinne einer BSC, wie sie durch den G-BA definiert worden ist (also unter Ausschluss zielgerichteter Wirkstoffe) (Kortüm et al., 2013, Leleu et al., 2013). Soweit solche Kapitel in älteren Ausgaben vorlagen, wurden diese schon vor der Zulassung von Pomalidomid entfernt. So gab es z. B. in der Ausgabe 2009 des Tumormanuals Multiples Myelom des Tumorzentrums München ein kurzes Unterkapitel zur Behandlung terminal kranker Patienten, die keine zielgerichtete Substanz mehr erhalten können; in der Ausgabe von 2012 wird diese Thematik jedoch nicht mehr behandelt (Tumorzentrum München, 2012). Dies ist mit der Tatsache zu erklären, dass die zunehmende Verfügbarkeit wirksamer Therapien wie Lenalidomid und Bortezomib im Rezidiv den Einsatz älterer, laut Angaben des G-BA zugelassener zielgerichteter Therapien in der Therapiesequenz nach hinten verschoben haben.

Bereits die Zulassung dieser Wirkstoffe hat somit sukzessive die reine BSC (unter Ausschluss jeglicher zielgerichteter Substanzen) als verbleibende Therapiemöglichkeit faktisch verdrängt. Zwar existieren in der Tat separate Leitlinien und Konsensusartikel zur BSC bei Multiplem Myelom, diese behandeln BSC jedoch im Sinne einer Supportivmaßnahme zur Begleitung zielgerichteter Therapien und nicht etwa als alleinige Therapieoption für Patienten, die keine zielgerichtete Therapie mehr erhalten können. So heißt es z. B. im Kapitel “End of life care” der *Guidelines for supportive care in multiple myeloma*: „In myeloma management, it is possible to keep offering the patient further forms of treatment aimed at reducing bone marrow plasma cell activity and consequent expression of myeloma symptoms.” (“In der Behandlung des Myeloms ist es möglich, dem Patienten weitere Behandlungsmöglichkeiten anzubieten, die darauf abzielen, die Aktivität der Plasmazellen im Knochenmark und damit die Ausprägung der Myelomsymptome zu reduzieren”) (Snowden et al., 2011). Dies zeigt, dass die Leitlinien selbst bei präfinalen Patienten die Möglichkeit des Einsatzes zielgerichteter Substanzen sehen. Auch innerhalb fragiler Patientengruppen werden zielgerichtete Therapien, insbesondere Kortikosteroide wie Dexamethason oder Prednison, nicht jedoch Best Supportive Care als für sich allein stehende Behandlungsformen diskutiert. “There is a small subgroup of much older persons (≥ 80 years; with other serious comorbidities) in whom palliative therapy is a reasonable option. The use of corticosteroids can result in effective palliation as well as some cytoreduction.” (“Es gibt eine kleine Subgruppe sehr alter Personen (≥ 80 Jahre; mit weiteren schwerwiegenden Komorbiditäten) für die eine palliative Therapie eine begründete Option darstellt. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann sowohl eine effektive Palliation wie auch eine gewisse Zytoreduktion bewirken.“ (Mehta et al., 2010). In einem Konsensusartikel der *International Myeloma Working Group* (IMWG) werden ebenfalls verbleibende palliative, jedoch zielgerichtet wirksame Therapiemöglichkeiten, nicht jedoch BSC, erwähnt: „In the absence of effective antimyeloma treatments, counseling for patients and families provided by a palliative specialist is suggested. To relieve the disabling myeloma-related symptoms, low doses of cyclophosphamide, corticosteroids, or thalidomide may be used”. (“Stehen keine effektiven Anti-Myelom-Therapien mehr zur Verfügung, ist die Beratung der Patienten und ihrer Familie durch einen Palliations-Spezialisten empfohlen. Um die körperlich behindernden Myelom-assoziierten Symptome zu lindern, können niedrige Dosen von Cyclophosphamid, Kortikosteroiden oder Thalidomid genutzt werden.“ (Palumbo et al., 2014)). Auch in klinischen Studien wurde die vom G-BA definierte Patientengruppe B, die nur BSC erhalten kann, nicht gesehen. In den Meilensteinstudien bei fortgeschrittenem Myelom wurde Dexamethason als Komparator gewählt (Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007, Richardson et al., 2005, Kropff et al., 2012, San Miguel et al., 2013a). Die Zulassungsstudie von Pomalidomid, MM-003, umfasste u. a. Patienten, die bereits 17 Vortherapien mit zielgerichteten Substanzen erhalten hatten und anschließend in der Studie mit Dexamethason behandelt werden konnten (San Miguel et al., 2013a).

Die wie oben beschrieben durchgeführte systematische Literaturrecherche ergab keine Treffer mit Evidenz für eine BSC entsprechend der Definition des G-BA bzw. die zugrunde liegende Patientengruppe. Es fand sich nur ein RCT im Anwendungsgebiet mit einem BSC-Arm:

- NCT01302392: *A Study of Carfilzomib vs. Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (FOCUS)*.

NCT01302392 (FOCUS) erbringt jedoch keine Evidenz für ein wie vom G-BA definiertes BSC unter Ausschluss zielgerichteter Therapien, da der BSC-Arm dieser Studie nur (!) aus gemäß G-BA zielgerichtet wirksamen Substanzen (Steroide bzw. Cyclophosphamid) besteht.

Dass die Patientengruppe, die für eine Behandlung mit BSC infrage kommt, im heutigen Therapiealltag vernachlässigbar gering ist und in der Versorgungsrealität eine stark untergeordnete Rolle spielt, bestätigt auch eine Marktforschungsstudie. Hierbei wurde ein Onlinefragebogen erstellt, der im Erhebungszeitraum August 2015 von insgesamt 36 niedergelassenen Ärzten beantwortet wurde (Interrogare Healthcare Research, 2015). Zwei Umfrageteilnehmer (6 %) wiesen sich hierbei als Onkologen und 34 Umfrageteilnehmer (94 %) als Hämato-Onkologen aus. Alle 36 Ärzte waren im niedergelassenen Bereich bzw. in der Klinikambulanz tätig und kamen somit für eine Studienteilnahme in Betracht. Durchschnittlich wurden von den Umfrageteilnehmern 95 Patienten im Jahr behandelt. Ein Abgleich der Verteilung aller in Deutschland ansässigen Hämato-Onkologen nach Regionen und nach Geschlecht durch Interrogare ergab, dass die Stichprobe der befragten Hämatologen gegenüber Gesamtdeutschland als repräsentativ anzusehen ist.

Insgesamt waren die Ärzte der Meinung, dass Patientengruppe B in der Versorgungsrealität nur zu einem geringen Anteil existiert und somit als Behandlungsform auf nur wenige Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom zutrifft (Mittelwert: 7 %).

Nach Angaben der Umfrageteilnehmer liegt bei der Hälfte der mit BSC behandelten Patienten (51 %) ein Patientenwunsch vor, keine der vom G-BA genannten zielgerichteten Therapien mehr zu erhalten, obwohl dies aus medizinischer Sicht noch möglich ist. Gerade bei onkologischen Erkrankungen entscheiden sich Patienten in der Endphase ihres Lebens oftmals gegen eine weiterführende Behandlung. Entsprechend der Definition des G-BA, gehören diese Patienten zu Patientengruppe A, da sie für eine zielgerichtete Therapie zwar infrage kommen, diese aber situationsbedingt verweigern. Demgegenüber hat der G-BA BSC als ZVT nur für diejenigen Patienten benannt, die aus medizinischer Sicht für keine zielgerichtete Therapie geeignet sind. Dies trifft lediglich auf etwa die Hälfte der mit BSC behandelten Patienten (49 %) zu. Bezogen auf alle Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die mit BSC behandelt werden (7 %) entspricht dies somit 3,5 % aller Patienten, die aus medizinischer Sicht gemäß der vom G-BA definierten Patientengruppe B für eine BSC-Behandlung infrage kommen (7 % = alle BSC-Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom abzüglich 51 %, in denen sich die Patienten gegen eine zielgerichtete Therapie entschieden haben).

Damit ist noch keine Aussage darüber getroffen, wie viele dieser BSC-Patienten für eine Behandlung mit Pomalidomid überhaupt in Betracht gezogen werden können. Der Anteil von 3,5 % Patienten dürfte hierbei allenfalls die Obergrenze an Patienten darstellen, die für keine der zielgerichteten Therapien geeignet sind, aber dennoch für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommen. In 69 % der Fälle waren die befragten Ärzte der Meinung,

dass sich BSC-Patienten im terminalen Stadium der Erkrankung befinden. Realistisch betrachtet, kann für diese Patienten die Möglichkeit einer Behandlung mit Pomalidomid ausgeschlossen werden. Berücksichtigt man diese 69 %, so verbleibt ein Patientenanteil von 1,1 %, der für die vom G-BA benannte Patientengruppe B allenfalls unterstellt werden kann.

Da diese Patientengruppe im Therapiealltag vernachlässigbar gering ist und damit in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle spielt, wird in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 diese Patientengruppe nicht separat, sondern vielmehr gemeinsam mit Patientengruppe A innerhalb einer Zielpopulation betrachtet.

Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten aber den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers der Zusatznutzen von Pomalidomid auch gegenüber BSC dargelegt, wobei hierfür auf historische Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der vorliegenden MM-003-Studie Bezug genommen wird, da keine randomisierten Studien mit BSC als Monotherapie existieren, so dass weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich in dieser Indikation möglich ist.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Neben der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-046 wurde durch die Celgene GmbH eine eigene systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Evidenz zu den vom G-BA gelisteten möglichen Vergleichstherapien zu finden.

Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in den Datenbanken *Cochrane Clinical Trials* und *Cochrane Database of Systematic Reviews* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blö-

cken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es gab keine Beschränkung des Zeitraums. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der Verfo empfohlene *Wong-Filter* verwendet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015a).

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Für beide Suchen orientierte sich die Suchstrategie an den für Modul 4 geforderten, systematischen Literaturrecherchen, allerdings wurde hier anstatt nach Pomalidomid sowohl nach den vom G-BA genannten zielgerichteten Therapien, als auch nach Best Supportive Care gesucht. Hierbei sind ris-Dateien zur bibliographischen Literaturrecherche der RCTs, jeweils getrennt nach Wirkstofftyp und nach den Datenbanken *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, MEDLINE und EMBASE hinterlegt (siehe Modul 5, Anhang 3-A1). Ebenfalls mit aufgenommen sind die ris-Dateien mit den Suchtreffern aus den Studienregistersuchen in den einzelnen Datenbanken *clinicaltrials.gov*, *EU clinical trials register*, *ICTRP Search Portal* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (siehe Modul 5, Anhang 3-B1). In Modul 5, Anhang 3-C1 finden sich die im Volltext gesichteten Suchtreffer der Bibliographischen Literaturrecherche und deren Ausschlussgründe. In Modul 5, Anhang 3-D1 wiederum finden sich die Screenshots aller ausgeschlossenen Studienregisterbeiträge. Neben einem abgelegten Dokument mit Angaben zu den Suchprofilen finden sich in jeweils einem weiteren Dokument pro Anhang zusätzliche Hintergrundinformationen zu den einzelnen Suchtreffern, inklusive der Ausschlussgründe der Anhänge 3-C1 und 3-D1 (Modul 5) im Rahmen der Selektion relevanter RCTs (siehe 01_Celgene GmbH_2015 in Anhang-3-A1, 01_Celgene GmbH_2015 in Anhang-3-B1, 00_Celgene GmbH_2015 in Anhang-3-C1 und 000_Celgene GmbH_2015 in Anhang-3-D1).

Eine komplementäre Suche erfolgte in allen auch in der Recherche des G-BA aufgeführten Leitliniendatenbanken (NVL (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, NICE, DAHTA, NIHR HSC, BMJ Clinical Evidence, CCO, DGHO, NCCN, NCI und ESMO).

Händische Literaturrecherchen zu den genannten Substanzen sowie BSC wurden ebenfalls durchgeführt.

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. ABZ-PHARMA GMBH 2013. Fachinformation Dexa-CT 4/8 mg Tabletten.
2. ADAM, C., DIETZFELBINGER, H., LANG, N. K., VON SCHILLING, C. & ODUNCU, F. S. 2012. Erhaltungstherapie. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
3. ALEXANIAN, R., BARLOGIE, B. & DIXON, D. 1986. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med*, 105, 8-11.
4. ALEXANIAN, R., DIMOPOULOS, M., DELASALLE, K. & BARLOGIE, B. 1992. Primary Dexamethasone Treatment of Multiple Myeloma. *Blood*, 80, 887-890.
5. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED 2014. Fachinformation Alkeran® 2 mg Filmtabletten.
6. BAXTER ONCOLOGY GMBH 2015. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g.
7. BAZ, R., MARTIN III, T. G., ALSINA, M., SHAIN, K., CHO, H. J., WOLF, J. L., MAHINDRA, A., CHARI, A., SULLIVAN, D. M., NARDELLI, L. A., LAU, K., ZHAO, X., LIN, H.-Y. & JAGANNATH, S. 2014. Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone Is Superior to Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Myeloma: Results of a Multicenter Randomized Phase II Study Abstract 303. *56th ASH Annual Meeting*. San Francisco: American Society of Hematology.
8. BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA 2010. Fachinformation CARMUBRIS®.
9. CELGENE EUROPE LIMITED 2015a. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln.
10. CELGENE EUROPE LIMITED 2015b. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.
11. CELGENE GMBH 2015. Anforderung für eine Beratung. Anfrage bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Pomalidomid (Imnovid).
12. CHANAN-KHAN, A. A., NIESVIZKY, R., HOHL, R. J., ZIMMERMAN, T. M., CHRISTIANSEN, N. P., SCHILLER, G. J., CALLANDER, N., LISTER, J., OKEN, M. & JAGANNATH, S. 2009. Phase III randomised study of dexamethasone with or without oblimersen sodium for patients with advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 50, 559-65.
13. CHEN, C., BALDASSARRE, F., KANJEEKAL, S., HERST, J., HICKS, L. & CHEUNG, M. 2013. Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol*, 20, e136-49.
14. DECHOW, T., LANG, N. K., DIETZFELBINGER, H., FISCHER, N. & WALTHER, J. 2012. Rezidivtherapie. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
15. DIMOPOULOS, M. 2013. *Pomalidomide, low-dose dexamethasone significantly increased survival in multiple myeloma* [Online]. Healio. Available: <http://www.healio.com/hematology-oncology/hematologic-malignancies/news/print/hemonc-today/%7B3a4dad8b-0a43-4a4c-bab2-c30beb31d62e%7D/pomalidomide-low-dose-dexamethasone-significantly-increased-survival-in-multiple-myeloma> [Accessed 13.05.2015 2015].

16. DIMOPOULOS, M., SPENCER, A., ATTAL, M., PRINCE, H. M., HAROUSSEAU, J. L., DMOSZYNSKA, A., SAN MIGUEL, J., HELLMANN, A., FACON, T., FOA, R., CORSO, A., MASLIAK, Z., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., PATIN, J., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357, 2123-32.
17. DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., ATTAL, M., BEKSAC, M., DAVIES, F. E., DELFORGE, M., EINSELE, H., HAJEK, R., HAROUSSEAU, J. L., DA COSTA, F. L., LUDWIG, H., MELLQVIST, U. H., MORGAN, G. J., SAN-MIGUEL, J. F., ZWEEGMAN, S., SONNEVELD, P. & EUROPEAN MYELOMA, N. 2011. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*, 25, 749-60.
18. FISCHER, N., LANG, N. K., DIETZFELBINGER, H., WENDTNER, C.-M. & ABEDINPOUR, F. 2012. Primärtherapie nicht transplantabler Patienten. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
19. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
20. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2015a. Gemeinsamer Bundesausschuss – Verfahrensordnung. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015.
22. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2015b. I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA und II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet. Berlin.
23. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2015c. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-046, Pomalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms. Berlin.
24. INTERROGARE HEALTHCARE RESEARCH 2015. Behandlungsbedürftigkeit bei Multiplen Myelom-Patienten unter Ausschluss bestimmter Therapieoptionen. Ergebnisbericht für Celgene GmbH August/September 2015.
25. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015a. Fachinformation Caelyx® 2mg/ml.
26. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015b. Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver.
27. KORTÜM, M., DRIESSEN, C., EINSELE, H., GOLDSCHMIDT, H., GUNSILIUS, E., KRÖGER, N., KROPFF, M., LIEBISCH, P., LUDWIG, H., NAUMANN, R., PEEST, D., TAVERNA, C. & WÖRMANN, B. 2013. *Leitlinie Multiples Myelom*

- [Online]. Onkopedia. Available: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom> [Accessed 13.05.2015 2015].
28. KOUROUKIS, C. T., BALDASSARRE, F. G., HAYNES, A. E., IMRIE, K., REECE, D. E., CHEUNG, M. C. & CANCER CARE ONTARIO HEMATOLOGY DISEASE SITE, G. 2014. Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 26, 110-9.
 29. KROPFF, M., BAYLON, H. G., HILLEGASS, J., ROBAK, T., HAJEK, R., LIEBISCH, P., GORANOV, S., HULIN, C., BLADE, J., CARAVITA, T., AVET-LOISEAU, H., MOEHLER, T. M., PATTOU, C., LUCY, L., KUEENBURG, E., GLASMACHER, A., ZERBIB, R. & FACON, T. 2012. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*, 97, 784-91.
 30. KROPFF, M., VOGEL, M., KRETER, A., SCHLAG, R., MÜLLER, L., WEIDE, R., KNAUF, W., DECKER, T., FIECHTNER, H., KOJOUHAROFF, G., KREMERS, S. & BERDEL, W. E. 2014. Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone with or without Continuous Low-Dose Oral Cyclophosphamide for Primary Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: Final Results of a National Multicenter Randomized Controlled Phase III Study Abstract 3470. *56th ASH Annual Meeting*. San Francisco: American Society of Hematology.
 31. KUMAR, S., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., RAJKUMAR, S. V., FONSECA, R., GEYER, S., ALLMER, C., WITZIG, T. E., LUST, J. A., GREIPP, P. R., KYLE, R. A., LITZOW, M. R. & GERTZ, M. A. 2004. Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 34, 485-90.
 32. LAUER-FISCHER GMBH. 2015. *Lauer-Steuer online. Datumsangaben zur Änderung des Verkehrsstatus von CARMUBRIS 100 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel* [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 12.09.2015 (Stand 15.08.2015)].
 33. LELEU, X., ATTAL, M., ARNULF, B., MOREAU, P., TRAUJAN, C., MARIT, G., MATHIOT, C., PETILLON, M. O., MACRO, M., ROUSSEL, M., PEGOURIE, B., KOLB, B., STOPPA, A. M., HENNACHE, B., BRÉCHIGNAC, S., MEULEMAN, N., THIELEMANS, B., GARDERET, L., ROYER, B., HULIN, C., BENBOUBKER, L., DECAUX, O., ESCOFFRE-BARBE, M., MICHALLET, M., CAILLOT, D., FERMAND, J. P., AVET-LOISEAU, H. & FACON, T. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*, 121, 1968-75.
 34. MEHTA, J., CAVO, M. & SINGHAL, S. 2010. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*, 116, 2215-23.
 35. MERCK SERONO GMBH 2013. Fachinformation Decortin® Tabletten.
 36. MERCK SERONO GMBH 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
 37. MERCK SHARP & DOHME LIMITED 2013. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung.
 38. ORLOWSKI, R. Z., NAGLER, A., SONNEVELD, P., BLADE, J., HAJEK, R., SPENCER, A., SAN MIGUEL, J., ROBAK, T., DMOSZYNSKA, A., HORVATH, N., SPICKA, I., SUTHERLAND, H. J., SUVOROV, A. N., ZHUANG, S. H., PAREKH, T., XIU, L., YUAN, Z., RACKOFF, W. & HAROUSSEAU, J. L. 2007. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib

- compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 25, 3892-901.
39. PALUMBO, A., RAJKUMAR, S. V., SAN MIGUEL, J. F., LAROCCA, A., NIESVIZKY, R., MORGAN, G., LANDGREN, O., HAJEK, R., EINSELE, H., ANDERSON, K. C., DIMOPOULOS, M. A., RICHARDSON, P. G., CAVO, M., SPENCER, A., STEWART, A. K., SHIMIZU, K., LONIAL, S., SONNEVELD, P., DURIE, B. G., MOREAU, P. & ORLOWSKI, R. Z. 2014. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32, 587-600.
 40. RAAB, M. S. & GOLDSCHMIDT, H. 2010. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms. *Arzneimitteltherapie*, 305-16.
 41. RICHARDSON, P. G., SONNEVELD, P., SCHUSTER, M. W., IRWIN, D., STADTMAUER, E. A., FACON, T., HAROUSSEAU, J. L., BEN-YEHUDA, D., LONIAL, S., GOLDSCHMIDT, H., REECE, D. E., SAN MIGUEL, J., BLADE, J., BOCCADORO, M., CAVENAGH, J., DALTON, W. S., BORAL, A., ESSELTINE, D. L., PORTER, J. B., SCHENKEIN, D. & ANDERSON, K. C. 2005. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 352, 2487-98.
 42. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., ALEGRE, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., BELCH, A., PALUMBO, A., SCHEY, S., SONNEVELD, P., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. 2013a. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14, 1055-1066.
 43. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., SONG, K. & DELFORGE, M. 2013b. Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ASH 2013 Abstract 686. *Blood*, 122.
 44. SNOWDEN, J. A., AHMEDZAI, S. H., ASHCROFT, J., D'SA, S., LITTLEWOOD, T., LOW, E., LUCRAFT, H., MACLEAN, R., FEYLER, S., PRATT, G. & BIRD, J. M. 2011. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 154, 76-103.
 45. TEVA GMBH 2014a. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml.
 46. TEVA GMBH 2014b. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung.
 47. TUMORZENTRUM MÜNCHEN 2012. *MANUAL Multiples Myelom*, München, W. Zuckschwerdt Verlag.
 48. WEBER, D. M., CHEN, C., NIESVIZKY, R., WANG, M., BELCH, A., STADTMAUER, E. A., SIEGEL, D., BORRELLO, I., RAJKUMAR, S. V., CHANAN-KHAN, A. A., LONIAL, S., YU, Z., PATIN, J., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 357, 2133-42.
 49. WEISEL, K. 2013. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone may be new standard for MM* [Online]. Chicago: Oncology Practice Digital Network. Available:

[http://www.oncologypractice.com/index.php?id=4892&type=98&tx_ttnews\[tt_news\]=213126&cHash=da03e20e36](http://www.oncologypractice.com/index.php?id=4892&type=98&tx_ttnews[tt_news]=213126&cHash=da03e20e36) [Accessed 13.05.2015 2015].

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.

Das Multiple Myelom ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung, die durch eine Vermehrung monoklonaler, entarteter Plasmazellen gekennzeichnet ist. Klonale Plasmazellen akkumulieren im Knochenmark und zerstören dadurch die gesunde Hämatopoese. Meist produzieren und sezernieren sie funktionsuntüchtige, monoklonale Immunglobuline (M-Proteine, Paraproteine) (Abedinpour et al., 2012).

Grundlage der Entstehung eines Multiplen Myeloms scheinen Veränderungen im B-Zell-Genom zu sein, insbesondere die Translokation anti-apoptotischer und/oder proliferationsfördernder Gene an die Promotorregion der Immunglobulingene (Schmidmaier et al., 2012). Die genetischen Veränderungen, die die maligne Myelomzelle von physiologischen B- oder Plasmazellen unterscheiden, sind jedoch komplex, so dass bislang keine für sich allein ursächliche Mutation identifiziert werden konnte. Faktoren, die möglicherweise für die Entstehung eines Multiplen Myeloms prädisponieren, sind unter anderem chronische Antigenstimulation des Immunsystems, bestimmte hämatologische Erkrankungen (perniziöse Anämie, Lupus erythematodes), Übergewicht und Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung (Lamerz, 2012). Aber auch Schadstoffe wie Insektizide/Pestizide und bestimmte Chemikalien (u. a. aromatische Kohlenwasserstoffe) wurden als Risikofaktoren beschrieben, nicht jedoch Zigaretten- und Alkoholkonsum. Weitere diskutierte, möglicherweise ursächliche Faktoren sind Viren und familiäre Faktoren (Lamerz, 2012).

Das Multiple Myelom durchläuft einen mehrstufigen Entwicklungsprozess (Schmidmaier et al., 2012). Dem symptomatischen Multiplen Myelom geht gemeinhin eine asymptomatische Erkrankungsphase voraus, die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) (Diebold et al., 2012). Hieran schließt sich eine Phase an, in der die Erkrankung bereits als Myelom eingestuft wird, aber noch keine Symptome verursacht. Die Erkrankung wurde in dieser unterschiedlich lang andauernden Phase bis vor kurzem leitliniengemäß nicht therapiert (Kortüm et al., 2010, Palumbo et al., 2009).

Die 2014 aktualisierten IMWG-Kriterien zur Diagnostik und Therapiebedürftigkeit des Multiplen Myeloms umfassen jedoch auch Parameter, anhand derer ein unsymptomatisches Myelom als therapiebedürftig eingestuft werden soll, da klinisch manifeste Endorganschäden aufgrund der Myelom-Erkrankung kurzfristig zu erwarten und durch eine frühzeitige Therapie möglicherweise zu verzögern bzw. abzumildern sind (siehe hierzu Unterkapitel „Diagnose des MM“ sowie „Therapiebedürftigkeit“) (Rajkumar et al., 2014).

Die ersten Symptome des Multiplen Myeloms sind meist unspezifisch und umfassen Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit und Knochenschmerzen (Böhrer und Pönisch, 2001, Abedinpour et al., 2012). Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können unter anderem folgende Symptome auftreten: Knochenläsionen, die mit zunehmenden Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen, Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen, Neuropathien sowie Infekte, die durch das geschwächte Immunsystem der Patienten begünstigt werden. Letztere gehören zu den häufigsten sekundären Todesursachen bei Myelom-Patienten (Abedinpour et al., 2012).

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei die höchste Inzidenzrate in der achten Lebensdekade erreicht wird (Lamerz, 2012). Männer erkranken häufiger am Multiplen Myelom als Frauen (Deutschland: 1,7-2,8/100.000 vs. 1,3-1,7/100.000) (Lamerz, 2012).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ist das Multiple Myelom eine Erkrankung, die unheilbar ist, und auch bei vorübergehendem Ansprechen auf die verschiedenen Therapielinien durch regelhaft auftretende Rezidive gekennzeichnet ist (Böhrer und Pönisch, 2001, Straka et al., 2012). Die *International Myeloma Working Group (IMWG)* hat folgende Definition für Rezidive und Krankheitsprogression aufgestellt (Tabelle 3-1) (Durie et al., 2006).

Tabelle 3-1: *International Myeloma Working Group (IMWG)*-Kriterien: Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv

| Unterkategorie | Kriterien |
|---|---|
| Progression | Steigerung von $\geq 25\%$ ab Baseline von: |
| Verwendet für Messung der <i>Time to Progression</i> (TTP, Zeit bis zur Progression) und für <i>Progression Free Survival</i> (PFS, Progressionsfreies Überleben) für alle Patienten inkl. derer mit kompletter Remission | <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein und/oder (absolute Steigerung $\geq 0,5$ g/dl); - Urin-M-Protein und/oder (absolute Steigerung ≥ 200 mg/24 h) - Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein: Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten freie Leichtketten (FLC)-Werten (absolute Steigerung > 10 mg/dl) - Anteil von Knochenmarksplasmazellen $\geq 10\%$ - Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytomen oder Zunahme in der Größe von existierenden Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytomen - Entwicklung einer Hyperkalzämie (adjustiertes Serum-Kalzium $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die allein der proliferativen Plasmazellerkrankung zugeordnet werden kann |

| Unterkategorie | Kriterien |
|--|---|
| Klinisches Rezidiv | Mindestens eines der folgenden Kriterien: |
| Lässt sich nicht zur Berechnung der TTP oder PFS nutzen, kann aber optional berichtet oder für die klinische Praxis verwendet werden | <ul style="list-style-type: none"> - Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und/oder der Organdysfunktion (CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion) - Entwicklung von neuen Weichteilplasmozytomen oder Knochenläsionen - Absolute Steigerung in der Größe der existierenden Plasmozytome oder Knochenläsionen. Eine absolute Zunahme ist definiert als 50 % (und mind. 1 cm) Zunahme gemessen über die Summe der Durchmesser der messbaren Läsion - Hyperkalzämie (>11,15 mg/dl) [2,65 mmol/l] - Abnahme des Hämoglobin (Hb) von ≥ 2g/dl [1,25 mmol/l] - Zunahme des Serum-Kreatinins um ≥ 2 mg/dl [≥ 177 μmol/l] |

TTP: *Time to Progression* (Zeit bis zur Progression); PFS: *Progression-Free Survival* (Progressionsfreies Überleben)

Quelle: (Durie et al., 2006)

Das Myelom ist durch hohe genetische Instabilität und eine komplexe klonale Evolution gekennzeichnet, die noch immer nur unvollständig verstanden ist (Morgan et al., 2012). Mit fortschreitender Erkrankungsdauer führen zyto-genetische Veränderungen zum Auftreten von Zellklonen mit stärkerer Zellzyklusdysregulation, erhöhter Proliferationsrate und besserer Überlebensfähigkeit (Morgan et al., 2012). Auch entwickeln Subklone eine zunehmende Refraktärität gegen die eingesetzten Therapeutika, so dass sich das Therapiespektrum mit dem weiteren Verlauf der Erkrankung immer weiter einschränkt (Morgan et al., 2012, Kumar et al., 2004). Das Fortschreiten des Myeloms geht zudem mit einer zunehmenden Immunsuppression einher (Morgan et al., 2012, Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011). Diese begünstigt das Auftreten von Infektionen, die dann unter Umständen auch lebensbedrohlich sind. Mehrere Mechanismen spielen hierbei eine Rolle: Zum einen bildet sich ein Übergewicht maligner, klonaler Plasmazellen, die dysfunktionale Antikörper produzieren, so dass die humorale Immunität des Patienten zusammenbricht. Weiterhin führt die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch das Myelom zu einer reduzierten Bildung von Immunzellen. Schlussendlich üben Myelomzellen direkte molekulare Effekte auf Immunzellen aus, um der Immunantwort zu entgehen: unter anderem induzieren MM-Zellen die Bildung von Interleukin-6 durch umgebende Stromazellen, welches wiederum die Bildung von Th17-Zellen fördert. Letztere sezernieren Interleukin-17, das ein chronisches Entzündungsmilieu herstellt, Knochenabbau durch Osteoklasten verstärkt und den Myelomzellen Wachstums- und Überlebenssignale vermittelt (Noonan et al., 2010). Auch findet sich bei Myelom-Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen eine signifikant reduzierte Anzahl von dendritischen Zellen (DC), die zur Induzierung von Immunantworten essentiell sind. Darüber hinaus sind die vorhandenen DC bei Myelom-Patienten in ihrer Funktionalität deutlich eingeschränkt (Brimnes et al., 2010). Myelomzellen erwerben die Fähigkeit, die zytotoxische Funktion von Immuneffektor-Zellen (CD8⁺ T-Zellen und NK-Zellen) durch direkte molekulare Interaktion zu stören (Noonan und Borrello, 2011). Bei fortgeschrittener Erkrankung findet man einen Status, bei dem zwar Myelom-spezifische Immunzellen in signifikanter Zahl vorhanden sind, diese aber nicht mehr in der Lage sind, eine effektive Immunantwort gegen die Tumorzellen auszuüben (Noonan und Borrello, 2011).

Das Immunsystem wird zusätzlich durch die multiplen Therapielinien sukzessive geschwächt, da diese oft immunsuppressive Nebenwirkungen haben (Schutt et al., 2006).

Ein weiteres Charakteristikum einer fortschreitenden Myelomerkrankung ist oft das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (auch *Extramedullary Disease*, EMD). Weichteilplasmozytome können in verschiedenen Geweben auftreten, häufig sind Leber, Milz, Lymphknoten, Gehirn, Gastrointestinaltrakt oder die oberen Atemwege betroffen (Short et al., 2011).

Die malignen Plasmazellen produzieren und sezernieren monoklonale Immunglobuline, die sogenannten M-Proteine. Diese haben einen nephrotoxischen Effekt und können Nierenfunktionseinschränkungen bis hin zum Nierenversagen induzieren (Stringer et al., 2011, Hutchison et al., 2012).

In späten Erkrankungsphasen kann das MM in eine Plasmazelleukämie übergehen, eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die mit schlechtem Therapieansprechen und kurzen Überlebenszeiten assoziiert ist (Böhrer und Pönisch, 2001, Diebold et al., 2012).

Diagnose des MM

Die Diagnose des Multiplen Myeloms erfolgt nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* von 2014 (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Diagnosekriterien für das Multiple Myelom

| Kriterien |
|---|
| <p>≥10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder Plasmozytom und eines oder mehrere der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myelominduzierter Endorganschaden bzw. Gewebeschädigung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochenläsionen ○ Niereninsuffizienz ○ Anämie ○ Hyperkalzämie • einer oder mehrere der folgenden Biomarker für Malignität: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark ○ Verhältnis beteiligter zu unbeteiligten freien Leichtketten ≥100 ○ >1 fokale Läsion bei MRI-Untersuchung (jede Läsion muss mind. 5 mm Größe ausweisen) |

Quelle: (Rajkumar et al., 2014)

Als Sonderfall ist die asekretorische Form des Multiplen Myeloms erwähnenswert. Bei dieser Form des MM wird von den malignen Plasmazellen kein monoklonales Protein sezerniert, dieses kann dementsprechend weder im Serum noch im Urin nachgewiesen werden. Das asekretorische Myelom macht etwa 3 % aller Fälle von symptomatischem Myelom aus (Diebold et al., 2012).

Stadieneinteilung

1975 publizierten Durie und Salmon ein klinisches Staging-System für das Multiple Myelom (Durie und Salmon, 1975). Die Einteilung erfolgt hier in drei Stadien anhand definierter diagnostischer Kriterien: Höhe des Hämoglobinwerts und der Serumkalziumkonzentration, Zahl der Osteolysen, IgG- und IgA-Werte sowie Leichtkettenausscheidung im Urin. Die einzelnen Stadien werden zudem anhand des Kreatininwertes in zwei Unterkategorien gegliedert (Tabelle 3-3).

Da in den Folgejahren neue prognostische Marker identifiziert wurden, wurde 2005 ein weiteres Einteilungssystem eingeführt, das *International Staging System* (ISS) (Greipp et al., 2005). Auch gemäß ISS erfolgt die Einteilung in drei Stadien, allerdings nur noch aufgrund zweier diagnostischer Parameter: β_2 -Mikroglobulin und Albumin (Tabelle 3-3). β_2 -Mikroglobulin ist ein löslicher Bestandteil eines antigenpräsentierenden Immunkomplexes (MHC-I) und korreliert beim Multiplen Myelom mit der Tumormasse, während Albumin der Hauptproteinbestandteil des menschlichen Blutes ist (Dietzfelbinger et al., 2012). Beide Faktoren erwiesen sich als wichtige prognostische Marker beim Multiplen Myelom und wurden deshalb für die Stadieneinteilung herangezogen.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms

| Stadium | Befunde | |
|---------|---|---|
| | Durie/Salmon | ISS |
| I | <ul style="list-style-type: none"> - Hb >10 g/dl - Kalzium <2,6 mmol/l - max. eine Osteolyse - IgG <5 g/dl bzw. IgA <3 g/dl - Leichtketten im Urin <4 g/24h | Serum β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin \geq 3,5 g/dl |
| IA | Kreatinin <2 mg/dl | |
| IB | Kreatinin \geq 2 mg/dl | |
| II | Weder Stadium I noch III | Weder Stadium I noch III: Serum β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l <i>aber</i> Serum-Albumin <3,5 g/dl oder Serum β_2 -Mikroglobulin 3,5 mg/l bis <5,5 mg/l (unabhängig vom Serum-Albumin) |
| IIA | Kreatinin <2 mg/dl | |
| IIB | Kreatinin \geq 2 mg/dl | |
| III | Mind. eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Hb <8,5 g/dl - Kalzium im Serum >3 mmol/l - fortgeschrittene Knochenläsionen - IgG >7 g/dl bzw. IgA >5 g/dl; - Leichtketten im Urin >12 g/24h | Serum β_2 -Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l |

| Stadium | Befunde | |
|---------|--------------------|-----|
| | Durie/Salmon | ISS |
| IIIA | Kreatinin <2 mg/dl | |
| IIIB | Kreatinin ≥2 mg/dl | |

IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; Quelle: (Greipp et al., 2005, Durie und Salmon, 1975)

Prognose

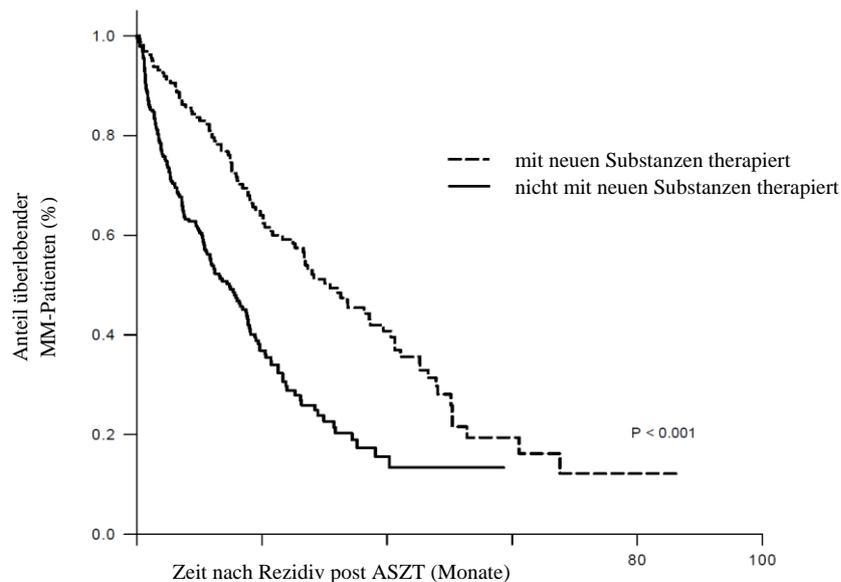
Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in den einzelnen Krankheitsstadien ist für beide Stadieneinteilungen (Durie/Salmon und ISS) vergleichbar (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prognose in den einzelnen Krankheitsstadien

| Stadium | Durie/Salmon | | ISS | | |
|---------|----------------|--|---------|----------------|--|
| | Prävalenz in % | Geschätzte mediane Überlebenszeit (Monate) | Stadium | Prävalenz in % | Geschätzte mediane Überlebenszeit (Monate) |
| IA | 7,5 | 62 | I | 28 | 62 |
| IB | 0,5 | 22 | | | |
| IIA | 22 | 58 | II | 33 | 44 |
| IIB | 4 | 34 | | | |
| IIIA | 49 | 45 | III | 39 | 29 |
| IIIB | 17 | 24 | | | |

Quelle: (Durie und Salmon, 1975, Greipp et al., 2005)

Unbehandelt führt das Multiple Myelom bei 50 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tode (Kumar et al., 2008, Dietzfelbinger und Straka, 2012). In den 1960er Jahren wurde durch die Einführung der Chemotherapie mit Melphalan+Prednison (MP, sog. *Alexanian-Schema*) eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit erzielt. Nun lag das mediane Gesamtüberleben der Myelom-Patienten bei etwa drei Jahren nach Erstdiagnose, jedoch begleitet von einem fortschreitenden Verlust der Lebensqualität (Mols et al., 2012, Dietzfelbinger und Straka, 2012). Die Etablierung der Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) in den 1980er Jahren führte, zusammen mit einer Verbesserung der Supportivtherapie, zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens (Kumar et al., 2008). Seitdem konnte erst wieder nach der Jahrtausendwende ein deutlicher Therapiefortschritt erzielt werden: Die Einführung der sog. „neuen Substanzen“ Thalidomid (in Deutschland nur zur Erstlinientherapie zugelassen), Bortezomib und Lenalidomid erweiterte das Therapie-spektrum, und es konnte nun bei etwa der Hälfte der Patienten zumindest vorübergehend eine komplette Remission mit längerfristiger Kontrolle der Erkrankung erzielt werden (Kumar et al., 2008, Palumbo et al., 2011).



Quelle: (Kumar et al., 2008)

Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Progression nach autologer Stammzelltransplantation, Vergleich konventioneller Therapie gegen „neue“ Wirkstoffe.

Trotz der bisher erzielten Fortschritte in der Therapie ist das Multiple Myelom weiterhin für die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine unheilbare Erkrankung - der einzige potenziell kurative Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die aber nur wenigen, ausgewählten Patienten ermöglicht werden kann (Jakubowiak, 2012). Zudem gilt die allogene Stammzelltransplantation auch heute noch im klinischen Alltag als experimentell und wird außerhalb klinischer Studien praktisch nicht angewendet (Straka et al., 2012). Bei allen anderen Therapieschemata treten, auch nach Komplettremission, unweigerlich Rezidive auf (Böhler und Pönisch, 2001, Straka et al., 2012). Die Rezidive treten im Laufe der Zeit in immer kürzeren Abständen auf, da aggressivere maligne Plasmazellklone mit höherer Proliferationsrate und verstärkter Fähigkeit zur Immunsuppression entstehen können. Auch erwerben die Tumorzellen mit der Zeit Resistenzen gegen die eingesetzten Arzneimittel (Refraktärität) (Kumar et al., 2004). Die Prognose dieser schwer vorbehandelten Patienten, die refraktär gegen die beiden Hauptsäulen der modernen medikamentösen Myelomtherapie, Bortezomib und Lenalidomid, sind, ist ungünstig (Kumar et al., 2012).

Eine schlechte Prognose haben auch Myelom-Patienten, die aufgrund bestimmter zytogenetischer Marker (Translokationen, Deletionen) als Hochrisikopatienten klassifiziert werden. Bestimmte zytogenetische Veränderungen, wie z. B. die Deletion 17p (del17p), gehen mit einem aggressiveren Tumorwachstum und einem schlechteren Therapieansprechen einher. Diese Patienten haben deutlich kürzere Remissions- und Überlebenszeiten als Patienten ohne zytogenetische Risikofaktoren (Reece, 2011, Klein et al., 2011, Avet-Loiseau et al., 2010).

Therapiebedürftigkeit des MM

Bis vor kurzem war das Myelom gemäß des Konsensus der IMWG sowie der anerkannten Leitlinien erst bei Manifestation von Symptomen behandlungsbedürftig (Kortüm et al., 2010), (International Myeloma Working Group, 2003). Eine Therapie war indiziert bei Diagnose von Endorganschäden, z. B. osteolytischen Ereignissen sowie einer Nieren- und/oder Knochenmarksinsuffizienz. Anhand der so genannten CRAB-Kriterien wurde die Therapiebedürftigkeit auf Basis des Auftretens und der Ausprägung der Symptome beurteilt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: CRAB-Kriterien

| CRAB-Kriterium | | Ausprägung |
|----------------|--|--|
| C (Calcium) | Hyperkalzämie | Serumkalziumspiegel >2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l über der oberen Grenze des Normwertes |
| R (Renal) | Niereninsuffizienz | Kreatinin >173 mmol/l |
| A (Anemia) | Anämie | Hb <10 g/dl oder 2 g/dl unter der unteren Grenze des Normwertes |
| B (Bone) | Knochenläsionen | Osteolyse und/oder Osteoporose/Kompressionsfrakturen |
| Andere: | Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, häufige bakterielle Infektionen, Polyneuropathie | Die Symptome müssen durch die zugrunde liegende Plasmazellerkrankung verursacht sein |

Quelle: IMWG 2003 (International Myeloma Working Group, 2003)

Ein Behandlungsbedarf bestand bei Auftreten von mindestens einem zutreffenden Kriterium in oben beschriebener Ausprägung. Weitere Indikatoren für einen Therapiebedarf waren B-Symptomatik (Fieber >38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) oder andere myelombedingte Symptome, deren Schwere und Häufigkeit durch eine Therapie unter Umständen verbessert werden können (Kortüm et al., 2013). Allerdings konnte auch ein Anstieg des M-Proteins allein die Notwendigkeit einer Therapie anzeigen, da eine starke Zunahme der Tumormasse sich schnell in Endorganschäden manifestieren kann (Straka et al., 2012).

Die IMWG änderte diese Definition der Therapiebedürftigkeit jedoch 2014 in ihren *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma* (Rajkumar et al., 2014). Gemäß der neuen Kriterien (Tabelle 3-2) kann das Multiple Myelom bereits in einem früheren Stadium behandelt werden, in welchem definierte Biomarker die maligne Erkrankung aufzeigen, mit dem Ziel, das Auftreten von klinisch manifesten Endorganschäden zu verhindern bzw. zu verzögern. Die IMWG begründete diese Änderungen mit dem Hinweis, 1.) dass mittlerweile Studiendaten den Schluss zulassen, dass Patienten mit einem hohen Risiko für das baldige Auftreten symptomatischer Endorganschäden von einer frühzeitigen Therapie profitieren können und 2.) dass das Therapiespektrum so erweitert wurde, dass eine solche frühzeitige Therapie nunmehr überhaupt erst möglich ist (Rajkumar et al., 2014).

Therapie

Die Primärtherapie der Wahl bei einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom ist die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) nach erfolgter Induktionstherapie. Diese Therapie ist vorwiegend für jüngere Patienten (bis ca. 65 Jahre, guter Allgemeinzustand, keine relevanten Organschäden oder Komorbiditäten) geeignet (Palumbo et al., 2009). Für diejenigen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stehen verschiedene medikamentöse Erstlinientherapieoptionen zur Verfügung, die meist auf den „neuen Substanzen“ Thalidomid und Bortezomib basieren (Engelhardt et al., 2010, Straka et al., 2012). Seit Februar 2015 ist auch Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in diesem Anwendungsgebiet zugelassen. Die Kombination von *Vincristin*, *Adriamycin* und *Dexamethason* (VAD) wird in dieser Indikation nicht mehr als Standard akzeptiert (Harousseau et al., 2010). Für die Rezidivtherapie (zweite Therapielinie und aufwärts) wird gegenwärtig Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, eine Bortezomib-Monotherapie, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin empfohlen (Palumbo et al., 2009). Auch Dexamethason als Monotherapie hat seinen Stellenwert in der Rezidivtherapie bei denjenigen Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben. Dexamethason ist in Deutschland zur Palliativtherapie maligner Tumore zugelassen und aufgrund einer breiten Evidenzbasis auch in der Behandlung des Multiplen Myeloms anerkannt. Dexamethason-Monotherapie ist daher auch Bestandteil internationaler Leitlinien (National Comprehensive Cancer Network®, 2013). Bereits 1986 führte Alexanian dieses Schema als Therapie für das rezidivierende/refraktäre Multiple Myelom ein (Alexanian et al., 1986). Raab und Goldschmidt stellen bezüglich des Stellenwerts der Dexamethason-Monotherapie in dieser Indikation fest: „Dieses Schema diene seitdem (Etablierung durch Alexanian 1986, Anm. d. Verf.) als Standardtherapie in einer Vielzahl von Meilensteinstudien...“ (Raab und Goldschmidt, 2010). Auch die *American Society of Hematology* (ASH) beschreibt Dexamethason als effektive und verträgliche Therapieoption für solche Patienten, die alle wirksameren Arzneimittel ausgeschöpft haben (Mehta et al., 2010). Die Projektgruppe „Multiples Myelom“ des Tumorzentrums München beurteilt Dexamethason als eine der wirksamsten Einzelsubstanzen auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Fischer et al., 2012). Dexamethason-Monotherapie war die Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie MM-003, die zur europäischen Zulassung von Pomalidomid führte. Empfehlungen zur „optimalen“ Sequenzierung der Therapien gibt es für die Rezidivsituation in den Leitlinien nicht (Kortüm et al., 2013, Mohty et al., 2011).

Im August 2013 wurde Pomalidomid durch die EMA zugelassen und im September 2013 in den deutschen Markt eingeführt. Pomalidomid ist bislang die einzige zugelassene Substanz, die bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach bereits erfolgter Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib in klinischen Studien einen signifikanten Überlebensvorteil bei handhabbaren Nebenwirkungen und gleichzeitigen Verbesserungen in der Lebensqualität demonstrieren konnte (siehe hierzu Modul 4). Aufgrund dessen sowie des hohen therapeutischen Bedarfs der Zielpopulation wurde Pomalidomid auch direkt nach Zulassung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aufgenommen (Kortüm et al., 2013).

Pomalidomid hat sich nach Zulassung auch im deutschen Versorgungsalltag bewährt und wird von deutschen und internationalen Myelomexperten als Standardtherapie in der zugelassenen Indikation bezeichnet:

- „Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone should be considered as a new standard of care for treatment of relapsed and refractory multiple myeloma patients after treatment with lenalidomide and bortezomib.“ (PD Dr. med. Katja Weisel) (Weisel, 2013)
- „POM+LoDEX should be considered a standard Tx option in RRMM pts.“ (Prof. Jesus San Miguel) (San Miguel et al., 2013b)
- „We believe this combination [Pomalidomid+niedrig-dosiertes Dexamethason, Anm.d.Verf.] may become the new standard of care for this hard-to-treat patient population“ (Prof. Meletios Dimopoulos) (Dimopoulos, 2013)

Die Wahl der Therapie richtet sich grundsätzlich neben den Erkrankungscharakteristika auch nach den Patientencharakteristika, Art und Zahl der vorausgegangenen Therapien, sowie Qualität und Dauer des Ansprechens auf die jeweils vorangegangene Therapielinie (Böhrer und Pönisch, 2001, Mohty et al., 2011).

In der Rezidivsituation werden deshalb insbesondere Faktoren wie die Aggressivität der Erkrankung, Endorganstatus der Patienten (z. B. Knochenmarkreserve, Nierenfunktion, Immunfunktion) und vorbestehende Toxizitäten aus den vorhergehenden Therapielinien in die Therapieentscheidung einbezogen (Mohty et al., 2011).

Die Therapie des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms (3. Therapielinie und aufwärts) wird deshalb durch mehrere Faktoren erschwert:

- Refraktärität des Myeloms gegen in Vortherapien angewendete Substanzen (Kumar et al., 2004, Schey und Ramasamy, 2011)
- Zunehmende Immunsuppression (sowohl Myelom-induziert als auch aufgrund immunsuppressiver Vortherapien) (Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011)
- Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz und Neuropathie (Laubach et al., 2011, Dimopoulos et al., 2010)
- Kumulative bzw. vorbestehende Toxizitäten wie z. B. Neuropathie und Myelosuppression/Myelotoxizität (Mohty et al., 2011).

Charakterisierung der Zielpopulation

Grundlage für die Charakterisierung der Zielpopulation stellen alle Patienten dar, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind. Ausgenommen sind Patienten, die an einem asymptomatischen Myelom erkrankt sind, da sie leitliniengemäß nicht therapiebedürftig sind. Die Zielpopulation ist zulassungsgemäß beschränkt auf diejenigen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben (=Drittlinientherapie und spätere Linien). Die Patienten müssen zudem bereits Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Die Beschreibung der Größe und Zusammensetzung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Beschreibung des therapeutischen Bedarfs

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs für die Behandlung des Multiplen Myeloms wird auf die Kategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* Bezug genommen, da diese der Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde liegen.

- **Mortalität**

Unbehandelt verstirbt die Hälfte der Myelom-Patienten innerhalb von sechs Monaten (Dietzfelbinger und Straka, 2012). Eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann ein medianes Gesamtüberleben von ca. fünf Jahren erzielen, sie ist jedoch nur für einen Teil der Patienten (guter Allgemeinzustand, meist ≤ 65 Jahre) geeignet (Dietzfelbinger und Straka, 2012, Palumbo et al., 2009). Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind und die lediglich eine konventionelle Chemotherapie erhalten, hatten vor Einführung der „neuen Substanzen“ Thalidomid und Bortezomib eine deutlich schlechtere Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von etwa drei Jahren (Sirohi und Powles, 2004, Dietzfelbinger und Straka, 2012). Der Einschluss der „neuen Substanzen“ in die Primärtherapie erhöht auch bei diesen Patienten das mediane Gesamtüberleben (Dietzfelbinger und Straka, 2012, Fischer et al., 2012).

Vergleicht man jedoch das relative 5-Jahres-Überleben in den USA über alle Myelom-Patienten (44,9 %) mit dem von anderen Tumorerkrankungen, so finden sich die Überlebensraten beim Multiplen Myelom im unteren Teil der Skala: Zwar vor Pankreas-, Leber- und Lungenkarzinomen (6,7 %, 16,6 %, 16,8 %), aber deutlich hinter Brustkrebs (89,2 %), Darmkrebs (64,0 %) oder Non-Hodgkin-Lymphomen (69,3 %) (Howlader et al., 2014).

Die Integration der „neuen Substanzen“ Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in die Therapie erreicht eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens nach dem ersten Rezidiv, wie Kumar et al. zeigen konnten (Kumar et al., 2008). In einer anderen Arbeit zeigen Kumar et al. aber auch, dass die weitere Prognose für diejenigen Patienten, welche die etablierten Rezidivtherapien mit Lenalidomid und Bortezomib ausgeschöpft haben, sehr ungünstig ist (Kumar et al., 2012). Aufgrund der stets und schneller wiederkehrenden Rezidive erreichen alle Myelom-Patienten, so sie nicht vorher versterben, zwangsläufig diesen Erkrankungszeitpunkt. Gerade für diese Patienten besteht also ein großer therapeutischer Bedarf. Der medizinische Bedarf ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (del17p, t(14;16), t(14;20)). Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten beträgt trotz Anwendung von Hochdosischemotherapie und neuen Substanzen weniger als zwei bis drei Jahre ab Diagnosestellung (Rajkumar, 2012, Dietzfelbinger et al., 2012). Bei diesen Patienten weisen die meisten Therapieschemata eine reduzierte Wirksamkeit auf, so dass auch für diese Patientenpopulation ein dringender therapeutischer Bedarf nach einer neuen Therapieoption besteht (Avet-Loiseau et al., 2010, Reece, 2011, Mateos et al., 2010).

Pomalidomid, eine oral zu applizierende immunmodulierende Substanz (IMiD[®]) mit multifaktoriellem Wirkmechanismus (siehe Modul 2), hat in klinischen Studien bewiesen, dass es auch bei solchen Patienten wirksam ist, die nicht nur Lenalidomid und Bortezomib bereits erhalten haben, sondern deren Erkrankung gegen diese beiden Substanzen nachweislich refraktär ist (Richardson et al., 2014, San Miguel et al., 2013a). Es ist weiterhin die einzige zugelassene Substanz, die bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil gezeigt hat (San Miguel et al., 2013a). Auch Patienten mit Hochrisikozytogenetik profitieren mit einer Erhöhung des Gesamtüberlebens (San Miguel et al., 2013a). Da Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason somit den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf deckt, fand es direkt nach Zulassung Eingang in die Leitlinien der DGHO (Kortüm et al., 2013). In ihrer Stellungnahme im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Pomalidomid bestätigte die DGHO, dass Pomalidomid das erste Medikament ist, das in der beschriebenen Krankheitssituation das Gesamtüberleben verlängert (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013). Weiterhin wurde der Kombination im ersten Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA unter anderem aufgrund der Verbesserung des Gesamtüberlebens in allen untersuchten Subgruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b).

- Morbidität

Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom (rrMM) weisen mehrheitlich einen eingeschränkten Allgemeinzustand auf. So hatten 56 % der Teilnehmer in zwei großen rrMM-Studien drei Jahre nach Erstdiagnose einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) von 1 oder 2, was bereits eine signifikante Einschränkung der alltäglichen Lebensführung bedeutet (Dimopoulos et al., 2009, Dimopoulos et al., 2007, Weber et al., 2007). Die durch das Myelom induzierten Osteolysen, Knochenschmerzen und Myelosuppression (mit Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsrisiko) beeinflussen die Morbidität negativ. Weitere krankheitsassoziierte Schädigungen sind Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen und die fortschreitende Immunoparese, die in oft schweren Infektionen resultiert. Niereninsuffizienz und Infektionen sind nicht nur mit die häufigsten Todesursachen beim Multiplen Myelom, sondern auch patientenrelevante Morbiditäten. Auch myelombedingte Neuropathien kennzeichnen die Morbidität des rrMM. Alle genannten Faktoren verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung, so dass Patienten in späteren Therapielinien in stärkerem Maße betroffen sind (Abedinpour et al., 2012). Hinzu kommen beim fortgeschrittenen rrMM oft kumulative Toxizitäten durch die bereits durchlaufenen Therapie-schemata (u. a. therapiebedingte Neuropathie, Myelo- und/oder Immunsuppression) sowie in einer relevanten Prozentzahl der Patienten die Ausbildung von extramedullären Weichteilplasmazytomen (Mohty et al., 2011, Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011, Short et al., 2011). Zusammengenommen ist also die Krankheitslast der Patienten mit rrMM hoch und nimmt mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu. Somit besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf, diese mit neuen wirksamen Substanzen, die gleichzeitig ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen, zu senken.

Das Therapieschema Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pom+Dex) erzielt bei einer stark vorbehandelten Patientenpopulation mit rrMM (MM-003: median fünf Vortherapien) eine signifikante Erhöhung der Ansprechrate gegenüber der Vergleichstherapie sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit. Ansprechen, d. h. eine relevante Verringerung des die Nieren schädigenden M-Proteins bei gleichzeitigem Stillstand der Knochensymptomatik, und Progression, welche die Symptome der Patienten verursacht bzw. verschlechtert, sind Ereignisse von unmittelbarer Patientenrelevanz (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.). Pom+LD-Dex führt durch die Verbesserung des Ansprechens sowie durch die Verlängerung der progressionsfreien Zeit zu einer Senkung der Symptomlast der Patienten. Zugleich zeigt die Kombination Pom+LD-Dex ein gut handhabbares Toxizitätsprofil mit überwiegend hämatologischen Nebenwirkungen, die durch den Einsatz entsprechender Supportivmaßnahmen und Dosisreduktionen adressiert werden können. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren stufte der G-BA das Nebenwirkungsprofil von Pom+LD-Dex als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend kontrollierbar und behandelbar ein, und erteilte auch aufgrund dessen einen beträchtlichen Zusatznutzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b).

- Lebensqualität

Lebensqualität wird definiert als die „Zufriedenheit eines Individuums mit seiner bzw. ihrer physischen, emotionalen, seelischen und sozialen Situation“ (*QoL* „...is the satisfaction of an individual with his or her physical, emotional, spiritual and social situation.“) (Donnelly et al., 2001). Die Symptome, die typischerweise den Verlauf der Myelom-Erkrankung begleiten, gehen mit einem fortschreitenden Verlust aller der in dieser Definition genannten Aspekte der Lebensqualität einher (Gulbrandsen et al., 2004). In einer prospektiven Studie zeigten Mols et al. mittels der EORTC QLQ-C30 und -MY20-Fragebögen, dass die Lebensqualität von Myelom-Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich eingeschränkt ist (Mols et al., 2012). Insbesondere die myelombedingten Knochenschmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität. Doch auch milde oder moderate Schmerzen, neurologische Symptome sowie Fatigue führen zu einer schlechteren Beurteilung der Lebensqualität durch die Betroffenen (Bumeder und Oduncu, 2012). Auch das soziale Funktionsniveau wurde als signifikant reduziert bewertet. Weiterhin zeigen 20 % der Myelom-Patienten signifikante Angstsymptome und 16 % Anzeichen einer Depression (Bumeder und Oduncu, 2012). Da die mit dem Myelom assoziierten Komorbiditäten sowie die behandlungsbedingten kumulativen Toxizitäten mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunehmen, während sich gleichzeitig die Prognose bei Refraktärität gegen die etablierten Substanzen deutlich verschlechtert, ist ersichtlich, dass gerade Patienten mit fortgeschrittenem Myelom und nach multiplen Therapielinien deutliche Einschränkungen ihrer Lebensqualität zu befürchten haben.

Aus diesen Gründen führt insbesondere die Progression des MM zu Einschränkungen der Lebensqualität (Dimopoulos et al., 2011). Die möglichst langanhaltende Kontrolle der Erkrankung, die auch in der Verzögerung des Rezidivs besteht, ist somit ein Therapieziel mit erheblicher Patientenrelevanz (Straka et al., 2012). Ganz allgemein stellt die Verbesserung oder zumindest Aufrechterhaltung der Lebensqualität eines der hauptsächlichen Therapieziele bei Patienten mit Multiplem Myelom dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).

Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich unter Pom+LD-Dex im Vergleich zur Monotherapie mit Dexamethason – dokumentiert anhand von Erhebungen mittels der EORTC-Fragebögen in Studie MM-003 – deutlich. Unabhängig von den Studienergebnissen bestätigen Therapeuten, dass die durch Pom+LD-Dex induzierte verlängerte Krankheitskontrolle sich positiv auf die Lebensqualität der Erkrankten auswirkt: „Wir haben gesehen, dass die Erkrankungskontrolle zu einer nachhaltigen Lebensqualitätsverbesserung dieser Patienten geführt hat.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Es ist zu betonen, dass die Therapie mit Pom+LD-Dex trotz mehrfacher Vortherapien kaum periphere Neuropathie induziert, eine bei anderen Therapieschemata häufig anzutreffende, kumulative Nebenwirkung, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränkt (Delforge et al., 2010, Richardson et al., 2011). Die DGHO adressierte diesen Punkt in der mündlichen Anhörung im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens: „Insofern ist das [Nicht-Erzeugen von Neuropathie durch Pom+LD-Dex, Anm.d.Verf.], glaube ich, ein deutlicher Fortschritt“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Wesentlich für den Erhalt der Lebensqualität ist zudem, dass Befragungen von Patienten mit unheilbaren Krebserkrankungen eine deutliche Präferenz für Therapien in Form von Tabletten zeigten (Liu et al., 1997). Da Pom+LD-Dex oral appliziert wird, trägt die Kombination dieser Patientenpräferenz Rechnung.

- Sicherheit

Wie bereits ausgeführt, beeinträchtigt nicht nur die fortschreitende Erkrankung den Zustand der Patienten und verringert durch Progression/Symptome deren Lebensqualität. Auch die Nebenwirkungen der eingesetzten Therapieschemata können für die Patienten schwerwiegend spürbar und beeinträchtigend sein. Insbesondere Neuropathie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Fatigue, Alopezie oder psychische Nebenwirkungen wie Depression, u. a. sind für die Patienten direkt spürbar und beeinträchtigen ihre Lebensqualität negativ. Auch können einige Therapieoptionen, wenn sie in kurz aufeinander folgenden Zeitabständen wiederholt und/oder über einen langen Zeitraum gegeben werden, zu kumulativen Nebenwirkungen führen, so z. B. Neuropathie durch Bortezomib, Immunsuppression durch Steroide oder Myelosuppression durch Alkylanzien (Mohty et al., 2011). Es besteht also gerade bei schwer vorbehandelten Patienten ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapieoptionen mit einem wenig spürbaren, handhabbaren, die Lebensqualität möglichst wenig einschränkenden Nebenwirkungsprofil.

Die oral applizierte Kombination Pomalidomid+Dexamethason hat ein überwiegend hämatologisches Nebenwirkungsprofil gezeigt, d. h. es handelt sich bei den hauptsächlichsten Nebenwirkungen (Zytopenien) in erster Linie um Laborparameter, die für den Patienten nicht direkt spürbar sind. Insbesondere induziert Pomalidomid, wie bereits ausgeführt, keine peripheren Neuropathien. Die Nebenwirkungen waren handhabbar, was sich in einer sehr geringen Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen zeigte (San Miguel et al., 2013a). Die Nebenwirkungen treten überwiegend in den ersten Zyklen auf, ihre Inzidenz nimmt mit der Zeit ab (Celgene Europe Limited, 2015c).

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Die Patienten mit rrMM sind von sich wiederholenden Rezidiven bedroht, die aufgrund der durch genetische Prozesse steigenden Aggressivität des Myeloms in immer kürzeren Abständen aufeinanderfolgen. Gleichzeitig sinkt die Lebensqualität der Patienten, da krankheitsbedingte Morbidität und therapiebedingte, kumulative Toxizitäten zunehmen. Zusätzlich erschweren die genannten Toxizitäten, Komorbiditäten, die fortschreitende Immunsuppression sowie die zunehmende Refraktärität des Myeloms gegen angewendete Substanzen die weitere Therapiewahl. Das Multiple Myelom ist für die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine unheilbare Krankheit, und für Patienten, bei denen die neuen Substanzen (Bortezomib und Lenalidomid) ausgeschöpft sind, ist die Prognose äußerst ungünstig (Kumar et al., 2012).

Es besteht ein dringender therapeutischer Bedarf für neue, wirksame und gleichzeitig verträgliche Therapien für diese Patientengruppe (Cavo et al., 2011).

Zusammenfassung des Beitrags von Pomalidomid zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Pomalidomid ist die erste und bislang einzige zugelassene Substanz, die bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiple Myelom nach bereits erfolgter Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib in klinischen Studien einen signifikanten Überlebensvorteil bei handhabbaren Nebenwirkungen und gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität demonstrieren konnte (siehe hierzu Modul 4). Weiterhin führt Pomalidomid zu einer verbesserten Ansprechrate und einer längeren progressionsfreien Zeit. Aufgrund dessen sowie des hohen therapeutischen Bedarfs der Zielpopulation wurde Pomalidomid auch direkt nach Zulassung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aufgenommen (Kortüm et al., 2013). Pomalidomid hat sich nach Zulassung auch im deutschen Versorgungsalltag bewährt und wird von deutschen und internationalen Myelomexperten als Standardtherapie in der zugelassenen Indikation bezeichnet:

- „Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone should be considered as a new standard of care for treatment of relapsed and refractory multiple myeloma patients after treatment with lenalidomide and bortezomib.“ (PD Dr. med. Katja Weisel) (Weisel, 2013)
- „POM+LoDEX should be considered a standard Tx option in RRMM pts.“ (Prof. Jesus San Miguel) (San Miguel et al., 2013b)
- „We believe this combination [Pomalidomid+niedrig-dosertes Dexamethason, Anm.d.Verf.] may become the new standard of care for this hard-to-treat patient population“ (Prof. Meletios Dimopoulos) (Dimopoulos, 2013)

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. vor, wenn die Überlebensdauer erheblich verlängert wird, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der Vergleichstherapie erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2014). Da Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason das mediane Gesamtüberleben in einer stark vortherafierten, refraktären Patientenpopulation deutlich und in bisher nicht erreichter Weise verlängert, durch erhöhte Ansprechraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens die Symptomlast der Patienten senkt sowie die Lebensqualität verbessert und gleichzeitig kaum zusätzliche, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen induziert, liegt ein **erheblicher** Zusatznutzen vor.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Multiple Myelom macht 1 % aller bösartigen neoplastischen Erkrankungen sowie 13 % aller hämatologischen Krebserkrankungen aus (Palumbo und Anderson, 2011).

Als allgemein akzeptierte Datenquelle für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms gelten für Deutschland die Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI).

Mit Stand 26.08.2015 waren Daten zu Inzidenzen und Prävalenzen bis zum Jahr 2011 online auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts (RKI) abrufbar (Robert Koch-Institut, 2015a, Robert Koch-Institut, 2015c).

Die Auswertung des RKI fasst Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90 zusammen. Dieser ICD-10-Code umfasst die Diagnose „*Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen*“, der neben dem Multiplen Myelom (C90.0) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (C90.3) einschließt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2013). Im aktuellsten Bericht des Robert Koch-Instituts wird der Begriff „*Multiples Myelom*“ synonym für diese Diagnosegruppe verwendet (Robert Koch-Institut, 2013). Weitestgehend ist das Multiple Myelom (C90.0) auch mit ICD-10-Code C90 deckungsgleich, wenngleich leichte Abweichungen existieren.

Aus Online-Einträgen des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland ist in diesem Kontext ersichtlich, dass der ICD-Code C90.0 (Multiples Myelom) innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 den weitaus größten prozentualen Anteil aufweist. Diese Einträge beziehen sich zwar noch auf die *Internationale Klassifikation der Krankheiten, 9. Revision* (ICD-9), sind aber im Sinne der Patientengruppierung auch auf die vom Robert Koch-Institut verwendete 10. Revision (ICD-10) übertragbar. Die Online-Einträge aus dem epidemiologischen Krebsregister Saarland variieren je nach Bezugsjahr, der Anteil der Patienten mit Diagnose „*Multiples Myelom*“ (Diagnose-Untergruppe ICD 2030) ist gegenüber Diagnosegruppe ICD 203 (Multiples Myelom und immunproliferative Neubildungen) jedoch durchgehend hoch.

Nachfolgend sind die Ergebnisse für die Jahre 2007 bis 2012 dargestellt (Ministerium für Soziales, 2007, Ministerium für Soziales, 2008, Ministerium für Soziales, 2009, Ministerium für Soziales, 2010, Ministerium für Soziales, 2011, Ministerium für Soziales, 2012):

- Jahr 2007: 77 von 79 Patienten (97,4 %)
- Jahr 2008: 77 von 80 Patienten (96,3 %)
- Jahr 2009: 84 von 85 Patienten (98,8 %)
- Jahr 2010: 67 von 72 Patienten (93,0 %)
- Jahr 2011: 85 von 86 Patienten (98,8 %)
- Jahr 2012: 77 von 80 Patienten (96,3 %)
- **2007-2012: 467 von 482 Patienten (96,9 %)**

Nachfolgend wird, angesichts der Ergebnisse der Zeitreihe 2007-2012, ein Anteil von gerundet 3 % von den Inzidenz- und Prävalenzzahlen der Diagnosegruppe ICD C90 abgezogen, um somit allein die Gruppe der Patienten mit Multiplem Myelom ausweisen zu können.

Es werden zudem alters- und geschlechtsspezifische Angaben zur Diagnosegruppe ICD C90 dargestellt, die vom Zentrum der Registerdaten des Robert Koch-Instituts online abrufbar sind. Hierzu wurden die folgenden Abfragen, jeweils für das aktuellste verfügbare Jahr 2011 getätigt (Stand 26.08.2015):

- Inzidenzzahlen nach Alter und Geschlecht (Robert Koch-Institut, 2015a)
- Prävalenzzahlen nach Alter und Geschlecht (Robert Koch-Institut, 2015c)

Die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen und Prävalenzen sind in nachfolgenden Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 für das Jahr 2011 dargestellt. Gemäß den altersspezifischen Inzidenzzahlen für das Jahr 2011 steigt diese mit zunehmendem Alter stark an und erreicht in der achten Lebensdekade den höchsten Wert. Gemäß den Angaben in Tabelle 3-6 machen die Neuerkrankten über 64 Jahre dabei 73,9 % der Inzidenz aus (Robert Koch-Institut, 2015a). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 70 Jahren (Palumbo et al., 2011).

Die 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms wurde für das Jahr 2011 vom Robert Koch-Institut mit 18.479 angegeben. Da keine Daten zur Gesamtprävalenz der Erkrankung zur Verfügung stehen, wird im Weiteren die 5-Jahres-Prävalenz auf Basis der RKI-Daten dargestellt (siehe nachfolgende Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7, mit Angaben gemäß (Robert Koch-Institut, 2015a) und (Robert Koch-Institut, 2015c)).

Die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen belief sich auf 6.560 Neuerkrankungen (Robert Koch-Institut, 2015a).

Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2011

| | 0-14 | 15-39 | 40-44 | 45-49 | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75+ | gesamt |
|-------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| Inzidenz ICD C90* | 131 | | | 185 | 273 | 451 | 674 | 863 | 1.224 | 2.759 | 6.560 |
| 5-Jahres- Prävalenz ICD C90** | 445 | | | 1.553 | | 3.294 | | 6.013 | | 7.173 | 18.478 |

*Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015a); **Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015c)

Angesichts der in Tabelle 3-7 dargestellten Ergebnisse des RKI ((Robert Koch-Institut, 2015a) und (Robert Koch-Institut, 2015c)) sind Männer etwas stärker betroffen als Frauen (siehe auch (Kyle et al., 2003, Lamerz, 2012)).

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2011

| Geschlecht | männlich | weiblich | gesamt |
|---------------------------------|----------|----------|---------------|
| Inzidenz ICD C90* | 3.591 | 2.969 | 6.560 |
| 5-Jahres-Prävalenz ICD C90** | 10.198 | 8.281 | 18.479 |

*Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015a); **Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015c)

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

Prognose der Inzidenz bis 2020 auf Basis der RKI-Daten

In der aktuellsten Publikation „Krebs in Deutschland 2009/2010“, 9. Ausgabe 2013, findet sich für das Jahr 2014 eine geschätzte Zahl Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD C90 in Höhe von 6.600 Patienten ((Robert Koch-Institut, 2013), Tabelle 3.26.1, S.120). Die Online-Ergebnisse der Inzidenzzahlen aus dem Jahr 2011 verdeutlichen allerdings, dass sich diese Zahl mittlerweile überholt hat. So lag die tatsächliche Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2011 bereits bei 6.560 Patienten und somit nahe dem vormaligen Schätzwert für 2014.

Zu Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD C90 lag mit Stand 26.08.2015 eine Zeitreihe von 1999 bis 2011 vor. Hierbei ist festzustellen, dass die absoluten Inzidenzzahlen über einzelne Jahre hinweg fluktuieren und nicht konstant pro Jahr, sondern lediglich im langfristigen Zeitablauf steigen (Robert Koch-Institut, 2015a). Laut Rücksprache mit einem Mitarbeiter des Robert Koch-Instituts ist die Fluktuation bei der Entwicklung der absoluten Inzidenzzahlen plausibel, u. a. kriegsbedingt bzw. auf den „Pillenknicke“ zurückzuführen und somit ausschließlich bedingt durch Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur.

Die Empfehlung des Robert Koch-Instituts bei der Prognose der Inzidenz der Diagnosegruppe ICD C90 lautete daher, die aktuellen altersspezifischen Erkrankungsdaten als Durchschnitt über 3 Jahre heranzuziehen und mit den Werten der aktuellsten koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts zu multiplizieren. Dieser Empfehlung folgend, wurde durch Celgene Variante 1 der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung mit Stand 31.12.2013 verwendet, welche aus den Annahmen einer durchschnittlichen Geburtenrate von 1,4 Kindern je Frau, einer Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen von 84,8 Jahren und für Mädchen von 88,8 Jahren, sowie aus der Annahme eines langfristigen Wanderungssaldos von 100.000 Menschen (schrittweise Anpassung von 500.000 im Jahr 2014 auf 100.000 im Jahr 2021) besteht (Statistisches Bundesamt, 2015, Celgene GmbH, 2015, Robert Koch-Institut, 2015b). Beispielhaft soll die Vorgehensweise nachfolgend anhand der Berechnung für 85 Jahre und ältere Patienten aufgezeigt werden. Demzufolge betrug die Inzidenz der Diagnosegruppe ICD C90 für 85 Jahre und ältere Patienten im Jahr 2009 28,7 pro 100.000 Einwohner, im Jahr 2010 31,2 pro 100.000 Einwohner und im Jahr 2011 29,7 pro 100.000 Einwohner. Der Mittelwert aus diesen drei aktuellsten verfügbaren Jahren beträgt 29,9 pro 100.000 Einwohner. Diese altersspezifische, rohe Rate wurde fixiert und mit der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung der 85 Jahre und älteren Einwohner in Deutschland ab 2014 multipliziert. Gemäß Variante 1 der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts wird sich die Anzahl der 85 Jahre und älteren Personen in Deutschland von 2.138.000 im Jahr 2014 auf 2.533.000 im Jahr 2020 erhöhen. Multipliziert mit der durchschnittlichen rohen Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner entspricht dies einem Anstieg von 639 neu diagnostizierten ICD C90-Fällen im Jahr 2014 auf 757 neu diagnostizierte ICD C90-Fälle im Jahr 2020. Diese Vorgehensweise wurde analog für alle weiteren Altersgruppen gewählt, wobei bei den Inzidenzen alle weiteren Rohen Raten pro 100.000 Einwohner in Altersgruppen mit einem Abstand von fünf Jahren vorlagen (Robert Koch-Institut, 2015b). Die sich hieraus ergebenden altersgruppenspezifischen Prognosen der Inzidenz innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 wurden auf diese Weise über alle Altersgruppen hinweg für die Jahre 2014 bis 2020 aggregiert.

Im Ergebnis liegt für das Jahr 2014 eine Inzidenz von 6.805 Fällen vor, die sich im Zeitablauf bis zum Jahr 2020 voraussichtlich auf 7.279 Fälle erhöhen wird. Über die prognostizierten sechs Jahre entspricht dies einer jährlichen Wachstumsrate in Höhe von $(7.279/6.805)^{(1/6)} - 1 = 1,1\%$. Diese jährliche Wachstumsrate wurde rückwirkend auch auf die Jahre 2012 und 2013 angewendet, für die mit Stand 26.08.2015 noch keine Inzidenzzahlen des Robert Koch-Instituts vorlagen. Hieraus ergab sich nach 6.650 neu diagnostizierten Fällen im Jahr 2011 eine Inzidenz in Höhe von 6.634 Fällen in 2012 und 6.709 Fällen in 2013.

Prognose der Prävalenz bis 2020 auf Basis der RKI-Daten

Die Empfehlung des Robert Koch-Instituts zur Prognose der Prävalenzzahlen bis 2020 orientiert sich an den Empfehlungen zur Prognose der Inzidenzzahlen. Einschränkend wurde darauf hingewiesen, dass diese Prognose mit mehr Unsicherheiten behaftet ist als die Prognose der Inzidenzen. Die Methodik setzt in diesem Fall nämlich voraus, dass sich die Überlebensraten in Diagnosegruppe ICD C90 über den Zeitablauf nicht ändern. Diese Prognose ist somit vermutlich konservativ, erscheint aber auch laut Ansicht des Robert Koch-Instituts plausibel, da die Entwicklung von Überlebensraten prinzipiell schwer vorauszusehen ist (für verwendete Daten, siehe (Robert Koch-Institut, 2015d)).

Beispielhaft soll auch diese Vorgehensweise nachfolgend anhand der Berechnung für 75 Jahre und ältere Patienten aufgezeigt werden. Demzufolge betrug die Prävalenz der Diagnosegruppe ICD C90 für 75 Jahre und ältere Patienten im Jahr 2009 91,0 pro 100.000 Einwohner, im Jahr 2010 91,3 pro 100.000 Einwohner und im Jahr 2011 91,5 pro 100.000 Einwohner. Der Mittelwert aus diesen drei aktuellsten verfügbaren Jahren beträgt 91,3 pro 100.000 Einwohner. Diese altersspezifische, rohe Rate wurde fixiert und mit der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung der 75 Jahre und älteren Einwohner in Deutschland ab 2014 multipliziert. Gemäß Variante 1 der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts wird sich die Anzahl der 75 Jahre und älteren Personen in Deutschland von 8.629.000 im Jahr 2014 auf 9.398.00 im Jahr 2020 erhöhen. Multipliziert mit der durchschnittlichen rohen Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner entspricht dies einem Anstieg von 7.875 ICD C90-Fällen im Jahr 2014 auf 8.577 ICD C90-Fälle im Jahr 2020. Diese Vorgehensweise wurde analog für die weiteren Altersgruppen 0-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre, und 65-74 Jahre gewählt, die bei den Rohen Raten der Prävalenz durch das Robert Koch-Institut ausgewiesen werden (Robert Koch-Institut, 2015d). Die sich hieraus ergebenden altersgruppenspezifischen Prognosen der Prävalenz innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 wurden auf diese Weise über alle Altersgruppen hinweg für die Jahre 2014 bis 2020 aggregiert.

Im Ergebnis liegt für das Jahr 2014 eine Prävalenz von 18.934 Fällen vor, die sich im Zeitablauf bis zum Jahr 2020 auf 20.245 Fälle erhöhen wird. Über die prognostizierten sechs Jahre entspricht dies einer jährlichen Wachstumsrate in Höhe von $(20.245/18.934)^{(1/6)} - 1 = 1,1\%$. Diese jährliche Wachstumsrate wurde rückwirkend auch auf die Jahre 2012 und 2013 angewendet, für die mit Stand 26.08.2015 noch keine Prävalenzzahlen des Robert Koch-Instituts vorlagen. Hieraus ergab sich nach 18.478 Fällen im Jahr 2011 eine Prävalenz in Höhe von 18.685 Fällen in 2012 und 18.895 Fällen in 2013.

Durch Anwendung derselben Methodik wie bei der Prognose der Inzidenzzahlen ergibt sich somit auch hier zwangsläufig eine jährliche Wachstumsrate von 1,1 % pro Jahr für die Prävalenzzahlen der Diagnosegruppe ICD C90.

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

| Jahr | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Inzidenz (ICD C90) | 6.429 | 6.560 | 6.634 | 6.709 | 6.805 | 6.899 | 6.992 | 7.070 | 7.151 | 7.227 | 7.279 |
| Inzidenz (ICD C90.0) | 6.236 | 6.363 | 6.435 | 6.508 | 6.601 | 6.692 | 6.782 | 6.858 | 6.936 | 7.010 | 7.061 |
| Prävalenz (ICD C90) | 18.252 | 18.479 | 18.685 | 18.895 | 18.934 | 19.231 | 19.503 | 19.712 | 19.913 | 20.110 | 20.245 |
| Prävalenz (ICD C90.0) | 17.704 | 17.925 | 18.148 | 18.373 | 18.366 | 18.654 | 18.918 | 19.120 | 19.316 | 19.507 | 19.638 |

Quelle: Prognose der Inzidenzzahlen auf Basis einer ermittelten jährlichen Wachstumsrate der Inzidenzzahlen nach (Robert Koch-Institut, 2015a), (Robert Koch-Institut, 2015b), und (Statistisches Bundesamt, 2015). Abzug von 3,0 % gemäß Erkenntnissen aus (Ministerium für Soziales, 2007, Ministerium für Soziales, 2008, Ministerium für Soziales, 2009, Ministerium für Soziales, 2010, Ministerium für Soziales, 2011, Ministerium für Soziales, 2012). Analoge Vorgehensweise für die Prognose der Prävalenzzahlen (Robert Koch-Institut, 2015c), (Robert Koch-Institut, 2015d) und (Statistisches Bundesamt, 2015)).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: 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) |
|--|--|--|
| IMNOVID® (Pomalidomid) Erwachsene Patienten mit rezidivier- tem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei voraus- gegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | 926-2.641 | 803-2.289 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie in Abschnitt 3.1 ausführlich erläutert, ist die Gruppe der nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage kommenden, nur mit BSC zu behandelnden Myelom-Patienten heute im therapeutischen Alltag vernachlässigbar gering (1,1-3,5 % aller rrMM Patienten) und spielt damit in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle. Aus diesem Grund wird in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 die Zielpopulation für diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen, sondern im Zusammenhang mit der gesamten Zielpopulation für alle mit Pomalidomid (IMNOVID®) infrage kommenden Patienten.

Die für die Jahre 2011-2015 auf Basis der RKI-Daten prognostizierten Inzidenzen für das Multiple Myelom bilden den Ausgangspunkt der schrittweisen Herleitung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pom+Dex). Der Einfachheit halber wird im Verlauf dieses Abschnitts die Bezeichnung „Pomalidomid“ synonym für Pom+Dex verwendet.

Die Zielpopulation für eine Behandlung erwachsener Patienten mit Pomalidomid ist gemäß Zulassungstext durch folgende vier Charakteristika gekennzeichnet (Abschnitt 3.2.1):

- Diagnose eines Multiplen Myeloms,
- mindestens zwei Vortherapien,
- Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid und
- Progression unter der vorausgegangenen Therapie.

Zu der Größe der Zielpopulation für Pomalidomid sind keine publizierten Daten verfügbar. Daher wird zur Abschätzung der für eine Therapie mit Pomalidomid infrage kommenden Patientenzahl eine Berechnung der Zielpopulation durchgeführt, welche zusätzlich zu den RKI-Daten auf Daten aus einem nachfolgend beschriebenen deutschlandweiten klinischen Register zurückgreift. Um Unsicherheiten zu berücksichtigen, werden alle Angaben aus dem Register mit Angaben aus der Fachliteratur gegenübergestellt.

Das aus den Berechnungen resultierende Basis-Szenario wird von Celgene als das realistischste Ergebnis angesehen, da es auf den jeweils tatsächlich beobachteten Ist-Werten der Inputvariablen beruht und da sich das Ergebnis zudem mittels Daten zu Lenalidomidvorbehandlungen validieren lässt, welches gemäß Zulassungstext eine notwendige Bedingung für eine Pomalidomidbehandlung darstellt (siehe nachfolgende, ausführliche Erläuterungen in diesem Abschnitt).

Die oben genannte Vorbedingung „Progression unter der vorausgegangenen Therapie“ erfordert im Rahmen nachfolgender Kalkulationen keinen zusätzlichen Berechnungsschritt. Grund hierfür ist, dass Lenalidomid, ein für Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie zugelassenes Arzneimittel, laut Fachinformation bis zur Progression gegeben wird, so dass die Einschränkung auf progrediente Patienten bei vorherig mit Lenalidomid behandelten Patienten immer gleichzeitig erfüllt ist (Celgene Europe Limited, 2015c). Vorab ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Lenalidomid seit Februar 2015 auch als Erstlinienbehandlung durch die EMA zugelassen, und hierfür seit Anfang März 2015 auch am deutschen Markt verfügbar ist. Für eine Berechnung der Zielpopulation von Pomalidomid zum 31.12.2015 ist diese Tatsache jedoch nicht von Relevanz, da Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht für eine Pomalidomidbehandlung infrage kommen, sondern durchschnittlich erst weitaus später in die dritte Therapielinie eintreten werden. Relevant ist somit lediglich eine Behandlungssituation mit Bortezomib als Erstlinienbehandlung und Lenalidomid als Zweitlinienbehandlung. Während Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Inzidenz und Mortalität bei Patienten mit Diagnose ICD-10 C90 vorliegen, sind die klinischen Landeskrebsregister in Deutschland derzeit noch nicht darauf ausgerichtet, detailliertere Angaben, beispielsweise zu anteiligen Behandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid, oder zu Verweildauern von Patienten mit Multiplem Myelom nach einzelnen Therapielinien zu liefern. Die Herausforderung bei der Schätzung der Zielpopulation für Pomalidomid ist im Zulassungstext zu sehen, der eine Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid zur notwendigen Bedingung macht. Dies ist gleichbedeutend mit einer Behandlung von Pomalidomid in nachfolgenden Therapielinien, d. h. nach mindestens zwei Vortherapien. In der Fachliteratur ergeben sich jedoch keine Angaben zu Patientenzahlen nach zwei und mehr als zwei Vortherapien. Für eine Detailanalyse der Versorgungssituation von Patienten mit Multiplem Myelom sind Daten aus einem klinischen Register daher gut geeignet. Es wurde eine Auswertung auf Basis der Daten des größten deutschen Krebsregisters in dieser Entität herangezogen, um den Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom und entsprechenden Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid ermitteln zu können.

Durch die nachfolgend beschriebene Berechnung wird eine solche Unterscheidung gewährleistet. Hierbei ist die erste Therapielinie definiert als die Behandlung des Multiplen Myeloms nach Diagnosestellung, also ohne vorangegangene antineoplastische Vortherapie, und jede weitere Therapielinie n definiert als die Behandlung nach n-1 Vortherapien, also eine Vortherapie für die zweite Therapielinie, zwei Vortherapien für die dritte Therapielinie, drei Vortherapien für die vierte Therapielinie, vier Vortherapien für die fünfte Therapielinie und fünf Vortherapien für die sechste Therapielinie.

Zur Bestimmung des prozentualen Anteils an Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen sowie der Verweildauern je Therapielinie wurde eine Auswertung des *Tumorregisters Lymphatische Neoplasien* (TLN) der iOMEDICO AG vorgenommen, deren Ergebnisse entsprechend berücksichtigt und für eine Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid herangezogen wurden (iOMEDICO AG, 2013). iOMEDICO ist eine *Clinical Research Organisation* (CRO) mit Expertise im Bereich Hämatologie und Onkologie sowie angrenzenden Fachbereichen, mit Schwerpunkt in der Durchführung klinischer und epidemiologischer Studienprojekte (iOMEDICO AG, 2015). Nachfolgend wird in einem ersten Schritt die Datengrundlage des *Tumorregisters Lymphatische Neoplasien* (TLN) beschrieben. Zweitens werden die hieraus generierten Ergebnisse zu Verweildauern in einzelnen Therapielinien und anteiligen Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen je Therapielinie dargestellt. Zudem wird eine externe Validierung vorgenommen, welche einzelne Ergebnisse auf Basis sekundärer Quellen bestätigt. In zwei weiteren Abschnitten wird eine Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid vorgestellt, welche auf Inzidenzen und Mortalitätsdaten des RKI auf Basis der aktuell verfügbaren Online-Daten beruht (Robert Koch-Institut, 2015a) und (Robert Koch-Institut, 2015e). Hierbei werden die Ergebnisdaten aus dem TLN zwecks Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid entsprechend berücksichtigt. Zusätzlich erfolgt eine Ergebnisvalidierung mittels der geschätzten Anzahl aktuell mit Lenalidomid behandelter Patienten.

1. Beschreibung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN) (iOMEDICO AG, 2013)

Das TLN (NCT00889798) umfasst Daten einer offenen, multizentrischen, prospektiven, klinischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, einer Chronischen Lymphatischen Leukämie oder einem Multiplen Myelom, die maximal vier Wochen vor oder sechs Wochen nach Einschluss eine systemische Therapie erhielten (behandlungsbedürftige Erkrankung). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt des Einschlusses entweder in der ersten oder zweiten Therapielinie befanden.

Die Rekrutierung startete am 04.05.2009 und enthielt zum Stichtag 31.08.2012 Datensätze von insgesamt 2.897 Patienten, die in einem Zeitraum zwischen Mai 2009 und November 2011 in das Register aufgenommen wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren deutschlandweit 111 Zentren an der Datenerhebung beteiligt, was einem Anteil von ca. 30-40 % der in Deutschland ambulant tätigen Hämatologen und Onkologen entspricht. Nachfolgend wird der Datenbestand von 491 Patienten aus dem TLN berücksichtigt, bei

denen ein Multiples Myelom diagnostiziert wurde ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 2.2, S. 1 und Kapitel 2.8, S. 3).

Zum Auswertungszeitpunkt war die Beobachtungszeit für die meisten Patienten noch nicht abgeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit der Patienten mit Multiplem Myelom betrug 21 Monate und ist daher im Vergleich zur medianen progressionsfreien Zeit dieser Patienten sehr kurz (iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 2.9, S. 3). Hieraus ergibt sich eine gewisse Unsicherheit nachfolgender Berechnungen. Auf Basis von Drittquellen konnte gleichzeitig jedoch gezeigt werden, dass die Schätzungen hinsichtlich Verweildauern und prozentualen Lenalidomid- und Bortezomibvorbehandlungen auf Basis der TLN-Daten sehr präzise ausfällt, und mit anderen Worten somit eine hohe externe Validität aufweist. Diese externe Validierung ist nachfolgend näher beschrieben.

Eine Therapielinie wird im Kontext lymphatischer Neoplasien entweder nach einer bestimmten Anzahl Behandlungszyklen oder spätestens durch eine Progression der Erkrankung determiniert. Nach einer Progression ist entweder die Behandlung mit einem bereits vorher erfolgreich eingesetzten Behandlungsschema oder aber ein Strategiewechsel möglich. Therapielinien werden im TLN so erfasst, wie sie die teilnehmenden Ärzte definieren und wie diese somit in der Krankenakte des individuellen Patienten dokumentiert sind. Bei der elektronischen Erfassung stehen die Art der eingesetzten Schemata bzw. therapeutischen Substanzen im Vordergrund der Auswertung. Ein Therapielinienwechsel ist hierbei nicht notwendigerweise bedingt durch eine klinische Progression. Auch eine Behandlungstoxizität oder der Wunsch des Patienten können mögliche Gründe für einen Strategiewechsel sein und somit einen Wechsel der Therapielinie darstellen ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 2.4, S. 2). Im TLN werden Therapielinien immer so erfasst, wie sie von den teilnehmenden Ärzten definiert werden und in der Krankenakte des Patienten dokumentiert sind.

Die Erfassung des Therapieverlaufs von Patienten mit Multiplem Myelom erfolgt im TLN ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses prospektiv. Bei Einschlüssen von Patienten zur Zweitlinientherapie werden retrospektiv Daten zur Erstlinienbehandlung erhoben. Im TLN werden Daten bei Änderung der Behandlung, mindestens jedoch halbjährlich online in dem elektronischen System *iostudy office edc* durch Übertragung aus Patientenakten, Arztbriefen und ähnlichen Informationsquellen aktualisiert. Halbjährliche Auswertungen zwischen August 2009 und August 2012 weisen in Bezug auf die Anzahl insgesamt in das TLN rekrutierter Patienten einen annähernd linearen Verlauf auf. Rekrutierungen von Myelom-Patienten endeten im November 2011, da zu diesem Zeitpunkt die Rekrutierungsobergrenze von 500 Patienten erreicht wurde ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 2.8, S. 3).

Bei 491 der 500 Patienten mit Multiplem Myelom, die in das TLN eingeschlossen wurden, waren ausreichende Registerdaten für eine Auswertung verfügbar. Von diesen 491 Patienten wurden 388 zu Beginn ihrer ersten Therapielinie und 103 Patienten zu Beginn ihrer zweiten Therapielinie eingeschlossen. Da eine gemeinsame Auswertung der Patientengruppen, die in der ersten bzw. zweiten Therapielinie eingeschlossen wurden, für die Analyse von Verlaufsparametern wie Verweildauer und Gesamtüberleben ungeeignet ist, werden für die weitere Berechnung nur diejenigen 388 Patienten berücksichtigt, die sich bei Einschluss in das Regis-

ter in der ersten Therapielinie befanden ((iOMEDICO AG, 2013), Tabelle 2 auf S. 4, sowie Kapitel 2.5, S. 2). Von diesen 388 Patienten erfolgte bei 86 Patienten eine Stammzelltransplantation, bei 302 Patienten wurde keine Stammzelltransplantation durchgeführt. Von den 86 Patienten mit Stammzelltransplantation waren für 14 Patienten keine ausreichenden und somit auswertbaren Daten verfügbar. Von den verbleibenden 72 Patienten fand die Stammzelltransplantation in fünf Fällen als Folgetherapie nach Progression statt (siehe Übersicht in (iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.3, Abbildung 10, S. 22). Für die nachfolgende Berechnung der mittleren Verweildauer in der ersten Therapielinie wird auf die Daten der verbleibenden 67 Patienten Bezug genommen, deren Stammzelltransplantation als Initialtherapie durchgeführt wurde. Diese verbleibenden 67 Patienten wurden deshalb in den Berechnungen berücksichtigt, da die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) festlegt, dass eine Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren als Bestandteil der ersten Therapielinie durchgeführt werden sollte (Kortüm et al., 2013).

Zum 31.08.2012 waren unter den 302 nicht stammzelltransplantierten Patienten (NSZT) 68 % (n=205) in der ersten Therapielinie, 23 % (n=70) in der zweiten Therapielinie, 6 % (n=19) in der dritten Therapielinie und 2 % (n=5) bzw. 1 % (n=3) in der vierten, respektive fünften Therapielinie. In späteren Therapielinien liegt somit eine geringfügigere Datengrundlage aus dem TLN vor als in früheren Therapielinien ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, Abbildung 3, S. 5). Insbesondere spätere Therapielinien haben auf das Ergebnis zur Berechnung der Zielpopulation jedoch ohnehin nur einen verhältnismäßig geringen Einfluss. Zudem weisen die therapielinien-spezifischen Schätzungen der Verweildauern eine hohe externe Validität auf, wie nachfolgend noch gezeigt wird.

2. Präsentation von Daten aus dem TLN - mittlere Verweildauern und Prozent Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid

Nachfolgend werden mit a) den mittleren Verweildauern je Therapielinie und b) dem Anteil Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid je Therapielinie in % diejenigen Inputvariablen für die Berechnung dargestellt, die direkt aus dem TLN generiert werden können.

Im Zusammenhang mit der Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid sei einleitend auf die Bedeutung der ersten und zweiten Therapielinien im Kontext nachfolgender Berechnungen hingewiesen. Der Indikationstext von Pomalidomid macht mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, zur notwendigen Vorbedingung für eine Verordnung von Pomalidomid. Nachfolgend ist daher dokumentiert, dass die Zielpopulation für Pomalidomid in der ersten und zweiten Therapielinie jeweils 0 % der verfügbaren Patienten entspricht. Dennoch müssen die erste und die zweite Therapielinie bei den Berechnungen der Zielpopulation für Pomalidomid mit berücksichtigt werden, um berechnen zu können, wie viele Patienten zu welchem Zeitpunkt in die dritte bzw. spätere Therapielinien eintreten und somit erstmals für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommen.

a) Verweildauern innerhalb einzelner Therapielinien

Die Behandlung des Multiplen Myeloms unterscheidet sich bei Patienten, die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten haben (SZT-Patienten), von den Patienten, bei denen keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden konnte (nicht stammzelltransplantierte, NSZT-Patienten) (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Verweildauern in den jeweiligen Therapielinien für SZT- und NSZT-Patienten. Hierzu wurde das Ergebnis der iOMEDICO-Auswertung übernommen ((iOMEDICO AG, 2013), Tabelle 2, S. 4). Demnach ist von einem NSZT-Anteil von 77,8 % und einem SZT-Anteil von 22,2 % auszugehen.

Bei Verwendung des SZT-Anteils aus dem TLN zur Abschätzung des SZT-Anteils in der deutschen Gesamtbevölkerung kann eine Verzerrung wegen der überwiegend ambulant behandelten Patienten im TLN nicht ausgeschlossen werden. Zur Abschätzung dieser potenziellen Verzerrung wurden die Berechnungen zusätzlich mit einem SZT-Anteil von 25,9 % durchgeführt. Dieser Wert ergibt sich aus einem aktuellen Bericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2014). In dem Bericht des DRST finden sich Angaben zu autologen und allogenen Stammzelltransplantationen für die Jahre 2010 bis 2014. Um einen möglichst umfassenden Datensatz auswerten zu können, wird nachfolgend die gesamte Zeitreihe, und somit ein Zeitraum von fünf Jahren berücksichtigt. Über den angegebenen Zeitraum von fünf Jahren wurden insgesamt $181+188+218+197+170=954$ allogene Stammzelltransplantationen sowie $1.297+1.556+1.623+1.630+1.756=7.862$ autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt (Tabelle 3.4, S. 14 und Tabelle 3.8, S. 22).

In der Summe ergibt dies zwischen 2010 und 2014 insgesamt 8.816 Stammzelltransplantationen in Deutschland. Im selben Zeitraum (2010-2014) wurden insgesamt 32.143 ($6.236+6.363+6.435+6.508+6.601$) Neuerkrankungen im Bereich Multiples Myelom diagnostiziert, wobei es sich bei den Statistiken der Jahre 2012 bis 2014 um Prognosen handelt (Tabelle 3-8). Somit ergibt sich ein Anteil von $8.816/32.143=27,4\%$ stammzelltransplantierte Patienten gegenüber einem Anteil von 72,6 % nicht stammzelltransplantierte Patienten. Angesichts der in Abschnitt 3.2.1 dokumentierten Tatsache, dass es sich bei allogenen Stammzelltransplantationen um einen potenziell kurativen Ansatz handelt, könnte dieser Anteil an Patienten, zumindest teilweise, für die Zielpopulation von Pomalidomid irrelevant sein. Für den Fall, dass lediglich der Anteil autologer Stammzelltransplantationen berücksichtigt wird, reduziert sich der SZT-Anteil auf $7.862/32.143=24,5\%$. Nachfolgend wird eine Szenarienvariation durchgeführt, bei der die SZT-Anteile zwischen 22,2 % und 27,4 % variiert werden. Hierbei lässt sich dokumentieren, dass sich aus einer Variation des Anteils an SZT-Patienten ebenfalls geringfügige Veränderungen der Ergebnisse für die Zielpopulation von Pomalidomid ergeben. Die Zielpopulation reduziert sich hierbei um ca. 5 % (siehe nachfolgenden Punkt 4). Für Patienten mit Stammzelltransplantation (SZT) sowie für nicht stammzelltransplantierte Patienten (NSZT) wurden die Verweildauern der ersten Therapielinie jeweils separat ermittelt. Die Verweildauer ist dabei als die Zeitspanne von Beginn einer Therapielinie bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapielinie, bzw. bis zum Tod oder Stu-

dienabbruch definiert. Die Verweildauer setzt sich somit zusammen aus der Dauer der Behandlung und einem sich möglicherweise hieran anschließenden therapiefreien Intervall ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, S. 13).

Verweildauern innerhalb der einzelnen Therapielinien bei NSZT-Patienten

Methodische Überlegungen zur Zeitspanne von Primärdiagnose bis Therapiebeginn

Die Zeitspanne von Primärdiagnose bis Behandlungsbeginn variiert erheblich. Die Verteilung ist extrem rechtsschief mit vielen sehr kurzen und einigen wenigen sehr langen Verweildauern ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, Abbildung 4, S. 11). Diese Verteilung resultiert aus der hohen Variabilität des initialen Krankheitsverlaufs bei Patienten mit Multiplem Myelom. Während bei den meisten diagnostizierten Patienten ein initial bereits aggressiver Krankheitsverlauf eine schnelle Behandlung erfordert, treten bei einem geringeren Anteil an diagnostizierten Patienten längere subklinische Phasen auf. Im Folgenden wird diese subklinische Phase Schwelendes Multiples Myelom (*Smouldering Multiple Myeloma*, SMM) genannt.

Aufgrund der stark rechtsschiefen Verteilung ist eine Schätzung der Zeit von Primärdiagnose bis Therapiebeginn mit einer großen Unsicherheit behaftet. Da jedoch beim überwiegenden Anteil der Patienten mit einem schnellen Therapiebeginn innerhalb von zwei Monaten zu rechnen ist ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, Abbildung 4, S. 11), wird die Zeit von Primärdiagnose bis Therapiebeginn bei der Berechnung der Verweildauer in der ersten Therapielinie nachfolgend vernachlässigt.

Dies erscheint auch vor dem Hintergrund gerechtfertigt, dass der prozentuale Anteil von Patienten mit SMM nachfolgend nicht berücksichtigt wird, da diese Patientengruppe nicht behandlungsbedürftig und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass anders als bei der Ersteinreichung des Pomalidomid-Dossiers 2013, ein Multiples Myelom seit Dezember 2014 nicht mehr symptomatisch sein muss, um als behandlungsbedürftig infrage zu kommen (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.1). Die nachfolgenden Berechnungen ergeben jedoch aus der Summe der Verweildauern in der ersten und zweiten Therapielinie, dass Patienten durchschnittlich 40 Monate und somit über drei Jahre vorbehandelt sein mussten, um für eine Therapie mit Pomalidomid infrage zu kommen. Gegenüber einem Stichtag 31.12.2015 zur Berechnung der Pomalidomid-Zielpopulation fällt der frühestmögliche Diagnosezeitpunkt eines Patienten mit Multiplem Myelom innerhalb der Zielpopulation somit auf ein Datum ca. ein Jahr vor Ersteinreichung des Pomalidomid-Dossiers (September 2012 vs. 30.08.2013). Somit ist der Anteil von Patienten mit SMM auch in den nachfolgenden Berechnungen nach wie vor voll abzugsfähig.

Methodische Überlegungen zur Verwendung von mittleren im Vergleich zu medianen Verweildauern

Für die nachfolgende Berechnung stellt sich die Frage einer Berücksichtigung von mittleren im Vergleich zu medianen Verweildauern. Die nachfolgende Schätzung der Zielpopulation für Pomalidomid basiert faktisch auf einer Addition individueller Verweildauern über einzel-

ne Therapielinien hinweg. Dieser Aspekt spricht für eine Berücksichtigung von Verweildauerermittelwerten je Therapielinie. Durch Verweildauerermittelwerte wird zudem der Tatsache Rechnung getragen, dass eine Gruppe Patienten mit überproportional gutem klinischen Ansprechen der Erkrankung, d. h. höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben, aufgrund hieraus resultierender längerer Vortherapien auch erst zu jeweils späteren Zeitpunkten für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommt. Aus dem TLN ergab sich zudem, dass bei einem Verweildauerermittelwert von 30,1 Monaten die mediane Verweildauer in der ersten Therapielinie zum Zeitpunkt der iOMEDICO-Auswertung für SZT-Patienten noch nicht erreicht wurde. Statistiken der ersten Therapielinie konnten für stammzelltransplantierte (SZT-) und nicht stammzelltransplantierte (NSZT-) Patienten jedoch nicht kombiniert werden, da eine Sensitivitätsanalyse unterschiedlicher prozentualer Anteile an SZT-Patienten für die Berechnungen erforderlich war. Auch dies erforderte eine Verwendung mittlerer Verweildauern als Bestandteil der Berechnungen.

An diesem Punkt der Berechnungen ist eine verbleibende statistische Unsicherheit bei der Schätzung von Kaplan-Meier-Mittelwerten einzuräumen, die jedoch durch die Berücksichtigung von 95 %-Konfidenzintervalle einzelner mittlerer Verweildauern entsprechend adressiert werden kann. Ein Vergleich mit Verweildauern aus individuellen Phase III-Studien dokumentiert zudem, dass die geschätzten Verweildauern eine sehr hohe externe Validität aufweisen. Zudem wird sich nachfolgend zeigen, dass das Basis-Szenario der Zielpopulation, also das Ergebnis basierend auf den Ist-Werten einzelner Inputvariablen, einer Obergrenze gleichgesetzt werden kann. Diese Tatsache lässt sich mittels einer externen Validierung der Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten begründen.

Mittlere Verweildauern in den einzelnen Therapielinien aus dem TLN

Tabelle 3-10 gibt einzelne Rechenergebnisse für nicht stammzelltransplantierte (NSZT-) Patienten wieder. Konkret gehen zur Berücksichtigung des oben genannten statistischen Unsicherheitsbereichs in das Basis-Szenario der nachfolgenden Berechnungen die Kaplan-Meier (KM)-Mittelwerte pro Therapielinie sowie die unteren bzw. oberen Kaplan-Meier-Konfidenzintervalle (KI) ein. Die Berechnung des Konfidenzintervalls erfolgt dabei aus dem errechneten Standardfehler der mittleren Verweildauer je Therapielinie (oberes KI = KM-Mittelwert + (1,96 x Standardfehler); unteres KI = KM-Mittelwert - (1,96 x Standardfehler)) ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, S. 14, Tabelle 10).

Tabelle 3-10: Mittlere Verweildauern in Monaten für NSZT-Patienten pro Therapielinie

| | Verweildauer in Monaten | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Oberes KI | 22,7 | 20,1 | 13,9 | 6,8 | 5,9 | 4,6 |
| Basis-Szenario | 20,9 | 16,8 | 10,8 | 4,6 | 3,3 | 2,0 |
| Unteres KI | 19,1 | 13,5 | 7,7 | 2,4 | 0,7 | 0,1 |

Mittlere Verweildauern für das Basis-Szenario der Therapielinien 5 und 6 wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen aus einer exponentiellen Trendfortschreibung der Verweildauern vorangegangener Therapielinien errechnet (Abbildung 3-2). Für das obere und untere Konfidenzintervall und die jeweilige fünfte bzw. sechste Therapielinie wurde das obere bzw. untere Konfidenzintervall jeweils auf Basis des Mittelwerts aus den Standardfehlern der ersten bis vierten Therapielinie berechnet.

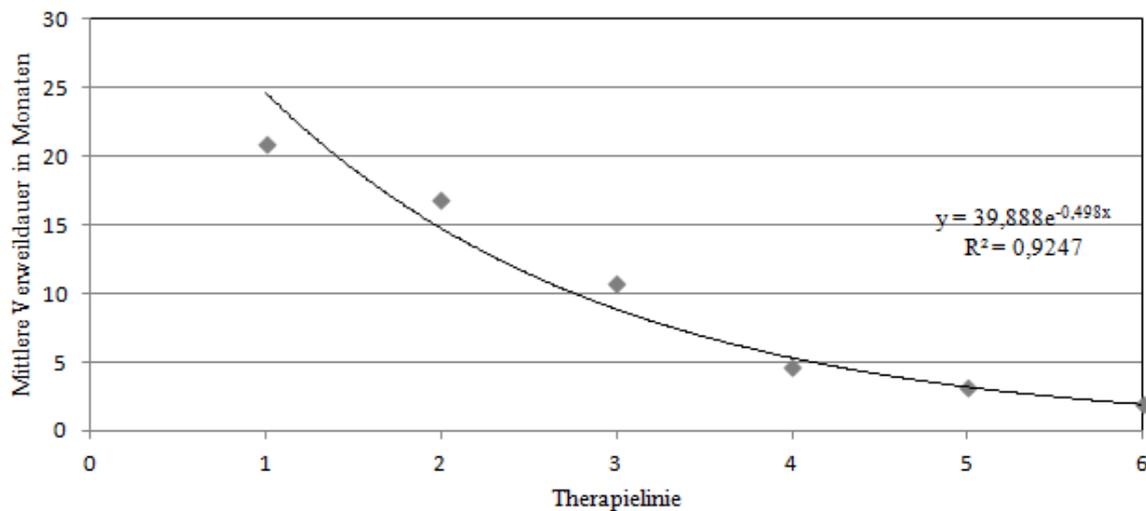


Abbildung 3-2: Schätzung der Verweildauern der Therapielinien 5 und 6 durch exponentielle Trendfortschreibung der vorhergehenden Therapielinien

Der Beginn der Datenerhebung im TLN im Jahr 2009 ist mit dem Zeitpunkt gleichzusetzen, an dem sich sowohl in der ersten Therapielinie, als auch in nachfolgenden Therapielinien Behandlungsschemata der neueren Generation etabliert haben. Demnach wurden die Bortezomib Monotherapie sowie Lenalidomid+Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie erst 2004, respektive 2007 zugelassen (European Commission, 2007); (European Medicines Agency (EMA), 2013). Eine europäische Zulassung für Velcade, Melphalan und Prednison (VMP) existiert seit 2008 (European Medicines Agency (EMA), 2008). Kurz darauf (im Mai 2009) wurde damit begonnen, Daten von Patienten mit Multiplem Myelom im Rahmen des TLN zu erheben (iOMEDICO AG, 2013).

Gleichzeitig weist die Stichprobe aus dem TLN eine hohe Repräsentativität und somit auch eine hohe externe Validität auf. So betrug die mediane Verweildauer in der ersten Therapielinie für nicht stammzelltransplantierte (NSZT-)Patienten beispielsweise 20,1 Monate ((iOMEDICO AG, 2013); Seite 2, Tabelle 1 und Seite 14, Tabelle 10). Dieses Ergebnis ist dem Ergebnis der VISTA-Studie sehr ähnlich, in der das Progressionsfreie Überleben für Velcade, Melphalan und Prednison (VMP) 18,3 Monate betrug (Janssen-Cilag International NV, 2015). Die mediane Verweildauer der ersten Therapielinie wurde für SZT-Patienten im TLN nicht erreicht, jedoch betrug die mittlere Verweildauer 30,1 Monate ((iOMEDICO AG, 2013); Seite 28). Dieses Ergebnis wird durch das *Event-Free Survival* im Rahmen einer Meta-Analyse (Naumann-Winter et al., 2012) in etwa abgebildet. Demnach lag das mediane *Event-*

Free Survival einer einzelnen Stammzelltransplantation (*Single Autologous Stem Cell Transplantation*, SASCT) zwischen 23 und 43,3 Monaten.

Bei Patienten mit einer Vortherapie (=zweiten Behandlungslinie, L2) lag die mediane Verweildauer basierend auf den Daten des TLN bei 11,9 Monaten, bei Patienten mit zwei Vortherapien (=dritte Behandlungslinie, L3) lag die mediane Verweildauer bei 11,8 Monaten und bei Patienten mit drei Vortherapien (=vierte Behandlungslinie, L4) bei 3,4 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) in den Zulassungsstudien MM-009/010 für Lenalidomid+Dexamethason lag bei Patienten mit nur einer Vortherapie (=zweite Behandlungslinie, L2) bei 14,1 Monaten (Stadtmauer et al., 2009). Die Versorgungsrealität in Deutschland bildet in der zweiten Therapielinie Patienten ab, die vorwiegend mit Lenalidomid, teilweise jedoch auch mit Bortezomib behandelt werden. Laut Fachinformation von Bortezomib (Janssen-Cilag International NV, 2015) betrug die progressionsfreie Zeit (Time to Progression, TTP) bei Patienten mit einer Vortherapie (in L2) und gemäß Zulassungsstudie APEX bei intravenöser Gabe von Bortezomib 212 Tage (=7,0 Monate) und bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (L3+) 148 Tage (=4,9 Monate) ((Janssen-Cilag International NV, 2015); Tabelle 3-11). Angesichts oben genannter Evidenz erscheint eine mediane Verweildauer von 11,9 Monaten ((iOMEDICO AG, 2013); Seite 14, Tabelle 10) für Patienten mit einer Vortherapie (L2) gerechtfertigt. Angesichts der Tatsache, dass das mediane PFS für Lenalidomid+Dexamethason bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (L3+) laut Zulassungsstudien MM-009/010 9,5 Monate betrug (Stadtmauer et al., 2009) und gemäß APEX-Studie bei Bortezomib-Patienten bei 4,9 Monaten lag ((Janssen-Cilag International NV, 2015); Tabelle 7), erscheinen auch die Verweildauerschätzungen des TLN für die dritte und vierte Therapielinie (L3+L4) repräsentativ.

Tabelle 3-11: Mediane Verweildauern je Therapielinie, in Monaten (TLN vs. individuelle Phase III-Studien)

| Behandlungslinie | | L2 | L3 | L4 |
|--|--|---------------------------------------|------|------|
| Anzahl Vortherapien | | eine | zwei | drei |
| Verweildauer TLN (iOMEDICO AG, 2013) | | 11,9 | 11,8 | 3,4 |
| MM-009/010. <i>Progression-Free Survival</i> (Stadtmauer et al., 2009) | Lenalidomid+Dexamethason | 14,1 | 9,5 | |
| APEX. <i>Time to Progression</i> (Richardson et al., 2005) | Bortezomib-Monotherapie (intravenös) | 7,0 | 4,9 | |
| MMY-3021. <i>Progression-Free survival</i> (Moreau et al., 2011) | Bortezomib-Monotherapie (intravenös) Bortezomib-Monotherapie (subkutan) | 10,2 (subkutan)* 8,0 (intravenös)* | | |

* In Studie MMY-3021: 62-65 % mit einer Vortherapie, 38-35 % mit mehr als einer Vortherapie (siehe (Moreau et al., 2011), Tabelle 1). Insgesamt konnten Patienten in dieser Studie eine bis drei Vortherapien erhalten.

Die oben stehende Tabelle 3-11 fasst die soeben dargestellten Ergebnisse zusammen und stellt hierbei die Ergebnisse des TLN den Ergebnissen der Zulassungsstudien MM-009/010 und APEX noch einmal gegenüber. Da die Behandlung in der zweiten Therapielinie (L2) anteilig vor allem aus Lenalidomid- und Bortezomibbehandlungen besteht, erscheinen die Schätzungen des TLN plausibel. Auch die Versorgungssituation insbesondere der dritten, aber auch der vierten Therapielinie enthält einen gewissen Anteil an Bortezomib- und Lenalidomidbehandlungen. Aus diesem Grund erscheinen auch die Daten des TLN in der dritten (L3) und vierten Therapielinie (L4) nicht im Widerspruch mit den Zulassungsstudien MM-009/010 und APEX bzw. zu aktuelleren Ergebnissen bezüglich einer subkutanen Gabe von Bortezomib (Studie MMY-3021).

Je länger die linienspezifischen Verweildauern, desto länger verbleiben Patienten anfänglich in der ersten und zweiten Therapielinie. Umso geringer ist somit die Anzahl an Patienten, die über einen berechneten 5-Jahreszeitraum für eine Behandlung mit Pomalidomid ab Eintritt in die dritte Therapielinie infrage kommt. Je kürzer hingegen die mittlere Verweildauer je Therapielinie, desto höher ist auch die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommt.

Verweildauern innerhalb der einzelnen Therapielinien bei SZT-Patienten

Insgesamt lagen aus der Gruppe der 86 SZT-Patienten mit Erstlinieneinschluss für 72 dieser Patienten auswertbare prospektive Verlaufsdaten vor. Patienten, die zu Beginn ihrer Zweitlinientherapie in das TLN eingeschlossen wurden, konnten nachfolgend aus denselben Gründen wie NSZT-Patienten nicht in den Berechnungen mit berücksichtigt werden.

Die Definition der Therapielinien für die Auswertung der SZT-Patientengruppe unterscheidet sich von der Definition der NSZT-Patienten. Systemische Therapien, die vor einer SZT abgeschlossen wurden, werden als prä-SZT-Therapien zusammengefasst. Von den 72 Patienten, die zu Beginn ihrer ersten Therapielinie eingeschlossen wurden, erhielten fünf Patienten eine prä-SZT-Therapie. Die mittlere Verweildauer der Erstlinientherapie betrug innerhalb der Gruppe der verbleibenden 67 SZT-Patienten 30,1 Monate ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.3, S. 28). In einem Flussdiagramm ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.3, Abbildung 9, S. 21) ist dargestellt, wie die Subgruppe der 67 auswertbaren Patienten mit initialer SZT auf Basis individueller Ausschlusskriterien letztendlich identifiziert wurde.

Da zum Zeitpunkt der TLN-Sonderauswertung kaum SZT-Folgetherapien nach Eintritt in die zweite Therapielinie dokumentiert wurden, war eine Datenbasis von insgesamt nur acht Patienten für alle folgenden Therapielinien zu klein, um verlässliche Aussagen zu Verweildauern für die einzelnen nachfolgenden Therapielinien treffen zu können. Nachfolgend wird daher davon ausgegangen, dass die mittleren Verweildauern in den einzelnen Therapielinien bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie nicht signifikant durch die Art der Erstlinientherapie (SZT im Vergleich zu NSZT) beeinflusst werden. Auf Basis dieser Annahme wird ab Eintritt in die zweite Therapielinie von denselben Verweildauern für SZT-Patienten und NSZT-Patienten ausgegangen. Diese Annahme ist angesichts empirischer Ergebnisse vertretbar. So hat eine Subgruppenanalyse von Patienten aus den Zulassungsstudien MM-009 und MM-010, die nach mindestens einer Vortherapie mit Lenalidomid+Dexamethason behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben zwischen stammzelltransplantierten und nicht stammzelltransplantierten Patienten ergeben (Dimopoulos et al., 2007, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2009). Zudem erscheint es gerechtfertigt davon auszugehen, dass sich dieses Ergebnis im Setting des rezidierten bzw. refraktären Multiplen Myeloms auch in den letzten sieben bis acht Jahren nicht aufgrund von Zulassungen weiterer Arzneimittelkombinationen zur Erstlinienbehandlung geändert hat, so dass die damaligen Erkenntnisse aus den Zulassungsstudien MM-009 und MM-010 von Lenalidomid+Dexamethason auch heute noch ihre Gültigkeit haben. Nach der Zulassung von Lenalidomid+Dexamethason für eine Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie durch die Europäische Kommission im Juni 2007 (European Commission, 2007), folgten im Jahr 2008 für neu diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, mit Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) (European Commission, 2008) sowie Bortezomib (Velcade®), Melphalan und Prednison (VMP) (European Medicines Agency (EMA), 2008) zwei weitere zugelassene Behandlungsmöglichkeiten (siehe Veröffentlichungen zu den entsprechenden Ergebnissen der Phase III-Studien für Lenalidomid+Dexamethason ((Dimopoulos et al., 2007), (Weber et al., 2007), (Dimopoulos et al., 2009)), MPT (Facon et al., 2007), (Hulin et al., 2009)) und VMP (San Miguel et al., 2008, Mateos et al., 2010), sowie Abschnitt 3.2.1).

In Bezug auf die Effektivität von Lenalidomid+Dexamethason als Folgebehandlung wurde zwischen dem Kontrollarm (VMP) und dem Vergleichsarm (MP) innerhalb der VISTA-Studie ein ähnlich hohes Gesamtansprechen auf Lenalidomid+Dexamethason festgestellt. Dieses war mit anderen Worten unabhängig von der Art der vorausgegangenen Erstlinienbehandlung. Somit hatte die Erstlinientherapie - Bortezomib (Velcade®), Melphalan und Prednison (VMP), verglichen mit Melphalan und Prednison (MP) (Mateos et al., 2010) - keinen nachhaltigen Einfluss auf das darauf folgende Therapieergebnis.

Es ergeben sich letztendlich die in Tabelle 3-12 dargestellten mittleren Verweildauern für SZT-Patienten, die in den Therapielinien 2 bis 6 mit den Ergebnissen für NSZT-Patienten aus Tabelle 3-10 gleichgesetzt werden (siehe (iOMEDICO AG, 2013), S. 28 für Angaben zu Therapielinie 1).

Tabelle 3-12: Mittlere Verweildauern in Monaten für SZT-Patienten pro Therapielinie

| | Verweildauer in Monaten | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Oberes KI | 32,6 | 20,1* | 13,9* | 6,8* | 5,9* | 4,6* |
| Basis-Szenario | 30,1 | 16,8* | 10,8* | 4,6* | 3,3* | 2,0* |
| Unteres KI | 27,5 | 13,5* | 7,7* | 2,4* | 0,7* | 0,1* |

*Verweildauern wurden entsprechend der NSZT-Patienten übernommen.

Kombinierte Verweildauern in der ersten Therapielinie bei NSZT/SZT-Patienten

Zur Berechnung einer mittleren Verweildauer innerhalb der Erstlinientherapie wurde ein gewichteter Durchschnitt der mittleren Verweildauern von NSZT- und SZT-Patienten errechnet. Der prozentuale Anteil an SZT-Patienten ergibt sich mit 22,2 % aus den jeweiligen Erstlinieneinschlüssen des TLN ((iOMEDICO AG, 2013); Kapitel 3.1, Tabelle 2, S. 4) bzw. 27,4 % gemäß Angaben aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST 2014). Die mittlere Verweildauer in der ersten Therapielinie ergibt somit 22,9 Monate (30,1 x 22,2 % + 20,9 x 77,8 %) im Fall der TLN-Auswertung. Die oberen und unteren Konfidenzintervalle wurden auf analoge Weise als gewichtete Durchschnitte ermittelt. Trotz des in Tabelle 3-13 dargestellten, kombinierten Datensatzes wird eine Unterscheidung der beiden Patientengruppen mit und ohne Stammzelltransplantation weiterhin aufrechterhalten. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass Änderungen im prozentualen Anteil an stammzelltransplantierten Patienten eine Auswirkung auf den gewichteten Mittelwert der Verweildauer in der ersten Therapielinie haben und somit auch das Ergebnis der Zielpopulation von Pomalidomid beeinflussen. Für eine nachfolgende Sensitivitätsanalyse in Bezug auf den prozentualen Anteil von Patienten mit Stammzelltransplantation ist diese Unterscheidung somit weiterhin von Bedeutung.

Tabelle 3-13: NSZT/SZT kombinierte mittlere Verweildauern in Monaten pro Therapielinie

| | Verweildauer in Monaten | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Oberes KI | 24,9 | 20,1 | 13,9 | 6,8 | 5,9 | 4,6 |
| Basis-Szenario | 22,9 | 16,8 | 10,8 | 4,6 | 3,3 | 2,0 |
| Unteres KI | 21,0 | 13,5 | 7,7 | 2,4 | 0,7 | 0,1 |

b) Anteil Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid je Therapielinie in % aus dem TLN

Die prozentualen Anteile der mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten NSZT-Patienten können für die Therapielinien 1 bis 5 ebenfalls den Daten der TLN-Auswertung von iOMEDICO entnommen werden. Hierbei geht für einzelne Therapielinien der Anteil mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelter Patienten in die Berechnungen ein. Relevant für die nachfolgenden Berechnungen sind diejenigen Patienten, die erstmalig sowohl mit Bortezomib als auch mit Lenalidomid behandelt wurden und somit für eine Therapie mit Pomalidomid infrage kommen (siehe (iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.1, Tabelle 5, S. 9).

Zu Beginn der sechsten Therapielinie wird mangels aussagekräftiger Daten eine 100 %-ige Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid angenommen. In der fünften Therapielinie liegt der Prozentsatz bereits bei 87,5 % ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.1, Tabelle 5, S. 9), so dass eine solche Annahme bei Eintritt in die sechste Therapielinie, auch angesichts weniger noch verbleibender therapeutischer Alternativen, gerechtfertigt erscheint. Bei einem Patienten aus der Zielpopulation von Pomalidomid kann davon ausgegangen werden, dass dieser spätestens bis zum Eintritt in die sechste Therapielinie Pomalidomid erhält. Todesfälle, d. h. Patienten, die eine nachfolgende Therapielinie erst gar nicht erreichen, müssen jeweils separat berücksichtigt werden. Diese Thematik wird unter „3. Präsentation von Daten aus anderen Quellen“ behandelt.

Wie schon im Fall der mittleren Verweildauern, so sei auch im Kontext des Status der Patientenvorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib auf die kleinen Fallzahlen bei den SZT-Patienten verwiesen. Auch in diesem Fall sind keine verlässlichen Angaben zu den SZT-Patienten möglich. Aus diesem Grund werden die Prozentanteile der gemäß Zulassungstext vorbehandelten Patienten unter den NSZT-Patienten in den jeweiligen Therapielinien auch für die SZT-Patienten als Näherungswert übernommen.

In der Sonderauswertung zum TLN ist der Anteil Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid gemäß Tabelle 3-14 bei Eintritt in die dritte Therapielinie mit 36,1 %, bei Eintritt in die vierte Therapielinie mit 55,6 % und bei Eintritt in die fünfte Therapielinie mit 87,5 % ausgewiesen ((iOMEDICO AG, 2013), Seite 9, Tabelle 6). Ähnlich wie die Ergebnisse zu den Verweildauern, so erscheinen angesichts von Marktforschungsdaten auch diese Ergebnisse zu den prozentualen Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen repräsentativ.

Gemäß Marktforschungsdaten aus den Monaten Oktober und November 2014, basierend auf 252 Myelom-Patienten der zweiten Behandlungslinie, die nicht im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden, lag der Anteil der in der ersten Behandlungslinie mit Bortezomib vorbehandelten Patienten bei 74 % und hieraus der Anteil von mit Lenalidomid behandelten Patienten in der zweiten Therapielinie bei 54 %. Dies entspricht somit einem Anteil von $74 \% \times 54 \% = 40,0 \%$ mit Bortezomib und Lenalidomid behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Zweitlinienbehandlung, was leicht von dem aus dem TLN geschätzten Anteil von 36,1 % nach oben abweicht (A plus A Medical Market Research, 2014). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der Anteil derjenigen Patienten, die während der Lenalidomidbehandlung in der zweiten Therapielinie verstarben, in dieser Statistik noch nicht berücksichtigt ist. Schwarzer und Kollegen präsentierten diesbezüglich am DGHO-Kongress 2014 Daten zur „Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom mit Lenalidomid/Dexamethason unter Praxisbedingungen“ (Schwarzer, 2014). In einer Erhebung, bei der 706 Patienten an 106 deutschen Zentren mit Lenalidomid behandelt wurden und von denen 650 Patientendaten ausgewertet werden konnten, verstarben insgesamt 13,0 % innerhalb des Beobachtungszeitraums. Dies entspricht gemäß obigen Angaben einem Anteil von Patienten, die mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelt waren und die eine Progression unter Lenalidomid erlebt haben, in Höhe von $40,0 \% \times (1-13,0 \%) = 34,8 \%$ der Patienten. Diese Daten zeigen, dass es sich bei Angaben zu % Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen in Höhe von 36,1 % somit um eine durchaus valide Schätzung handelt.

Wenngleich sich die Prozentanteile von Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen bei Eintritt in die vierte und fünfte Therapielinie nicht validieren lassen, so erscheinen auch diese Anteile aus dem TLN plausibel und der Realität sehr nahe zu kommen, da der Prozentanteil zwangsläufig mit zunehmender Anzahl Vorbehandlungen steigt. Angesichts dieser Ergebnisse sind demnach auch die Daten des TLN zu den prozentualen Anteilen an Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid über einzelne Therapielinien hinweg als repräsentativ anzusehen.

Zur Darstellung der statistischen Unsicherheit der Ergebnisse der TLN-Auswertung, werden neben den beobachteten Anteilen aus dem Basis-Szenario auch das untere und das obere Konfidenzintervall (Berechnung nach Clopper-Pearson (Dunnigan, 2008)) dargestellt (Tabelle 3-14). Je höher der Anteil der mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten Patienten, desto höher die hieraus resultierende Zielpopulation für Pomalidomid.

Tabelle 3-14: Anteil vorbehandelter Patienten zu Beginn einer jeweiligen Therapielinie

| | Anteil mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelter Patienten, in % | | | | | |
|-----------------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Oberes KI | 0,0 | 0,0 | 46,5 | 74,5 | 99,7 | 100,0 |
| Basis-Szenario | 0,0 | 0,0 | 36,1 | 55,6 | 87,5 | 100,0 |
| Unteres KI | 0,0 | 0,0 | 26,6 | 35,3 | 47,3 | 100,0 |

3. Präsentation von Daten aus anderen Quellen

Für die nachfolgenden Berechnungen wurden neben den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Variablen aus dem TLN vier weitere Variablen herangezogen. Hierbei handelt es sich um

- a) monatliche Inzidenz des multiplen Myeloms (RKI gemäß ICD-10 C90, mit Schätzungen für ICD C90.0)
- b) prozentuale Anteile an Patienten mit Smouldering Multiplem Myelom (SMM)
- c) 5-Jahres-Überlebensraten des multiplen Myeloms (ebenfalls Daten des RKI gemäß ICD-10 C90)
- d) Anteil GKV-Versicherter

a) Monatliche Inzidenz des Multiplen Myeloms

Bei dem nachfolgend beschriebenen Ansatz handelt es sich um eine monatliche, inzidenzbasierte Berechnung zwecks Ermittlung potentiell mit Pomalidomid behandelbarer MM-Patienten zum 31.12.2015. Hierzu werden zwischen Januar 2011 und Dezember 2015, also über einen Zeitraum von fünf Jahren, jeweils pro Monat die Anzahl neu erkrankter Patienten den Berechnungen zugeführt. Die monatlichen Inzidenzen wurden aus den RKI-Statistiken und den eingangs für die Jahre 2011, 2012, 2013, 2014 und 2015 extrapolierten Inzidenzzahlen, jeweils geteilt durch zwölf Monate, ermittelt.

b) Ermittlung und Abzug des prozentualen Anteils an Patienten mit Smouldering Multiplem Myelom (SMM)

Das SMM, eine asymptotische Vorstufe des MM, wurde im Dezember 2014 mit Überarbeitung der Diagnosekriterien durch die *International Myeloma Working Group* 2014 als behandlungsbedürftig eingestuft, jedoch nur wenn ein hohes Risiko für einen baldigen Progress zum symptomatischen MM besteht (Abschnitt 3.2.1). Patienten mit SMM sind per Definition bereits als maligne Vorstufe des Multiplen Myeloms diagnostiziert, befanden sich in der Definition von vor Dezember 2014 jedoch noch nicht in einem behandlungsbedürftigen Stadium. Inzidente Patienten gehen durchschnittlich nach mehr als drei Jahren in die Pomalidomid-Zielpopulation ein, da diese erst dann die dritte Behandlungslinie erreichen. Zu diesem Zeitpunkt – also vor dem Jahr 2012 – wurden asymptotische Patienten den Leitlinien zufolge jedoch nicht systemisch behandelt. Aus diesem Grund wird der bestehende Prozentsatz an SMM-Patienten zur Berechnung der Pomalidomid-Zielpopulation aus den monatlichen Inzidenzzahlen herausgerechnet.

Zur Ermittlung des Anteils an Patienten mit SMM wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. In acht identifizierten Publikationen wurden Angaben zum Anteil der Patienten mit SMM gemacht (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil Patienten mit SMM

| prozentualer Anteil SMM | Zeitraum | Anzahl analysierter, neu diagnostizierter Myelom-Patienten | Publikationen |
|-------------------------|-----------|--|---|
| 8 %* | 1970-1995 | 3.549 | (Kyle et al., 2007) |
| 14 % | 1986 | 345 | (Riccardi et al., 1991) |
| 15 %* | 1974-1991 | 638 | (Dimopoulos et al., 1993) (Dimopoulos et al., 2000) (Rajkumar, 2003) (Kyle und Rajkumar, 2004) (Rajkumar, 2005) |
| 34 % | 1987-1990 | 341 | (Riccardi et al., 1991) |
| 44 % | 1984-1986 | 162 | (Wisloff et al., 1991) |

*Angaben wurden aufgrund Ihrer Aktualität und Häufigkeit für die Berechnung herangezogen.

Grundsätzlich ist das SMM ein Befund, dessen Anteil durch eine entsprechende Diagnostik bedingt ist. Bei stichprobenartigen Analysen in unterschiedlichen Zentren wurden hierbei teils unterschiedliche Ergebnisse generiert. Die Bewertung der in Tabelle 3-15 genannten Literaturangaben erfolgte im Hinblick auf die jeweils ausgewerteten Patientenzahlen und Beobachtungszeiträume, die Häufigkeit der Zitation und die Aktualität der jeweiligen Publikationen. Die Angaben von 8 % bis 15 % wurden dabei über den längsten Zeitraum und mit den höchsten Patientenzahlen erhoben. Das Ergebnis 8 % resultierte aus einer Auswertung von 3.549 Patienten (Kyle et al., 2007); 15 % auf Basis der Auswertungen von insgesamt 638 Patienten (Dimopoulos et al., 1993, Dimopoulos et al., 2000, Kyle und Rajkumar, 2004, Rajkumar, 2003, Rajkumar, 2005); 14 % auf Basis von 345 Patienten (Riccardi et al., 1991); 34 % auf der Grundlage von 341 Patienten (Riccardi et al., 1991) und 44 % auf Basis von 162 Patienten (Wisloff et al., 1991). Der am häufigsten zitierte Anteil beträgt 15 % Patienten mit SMM. Die aktuellsten gefundenen Publikationen nennen ebenfalls 8-15 %. Daher werden in die Berechnungen ein Anteil des SMM von 8 % als Untergrenze, 15 % als Obergrenze und der Mittelwert hieraus mit 11,5 % für das Basis-Szenario einbezogen.

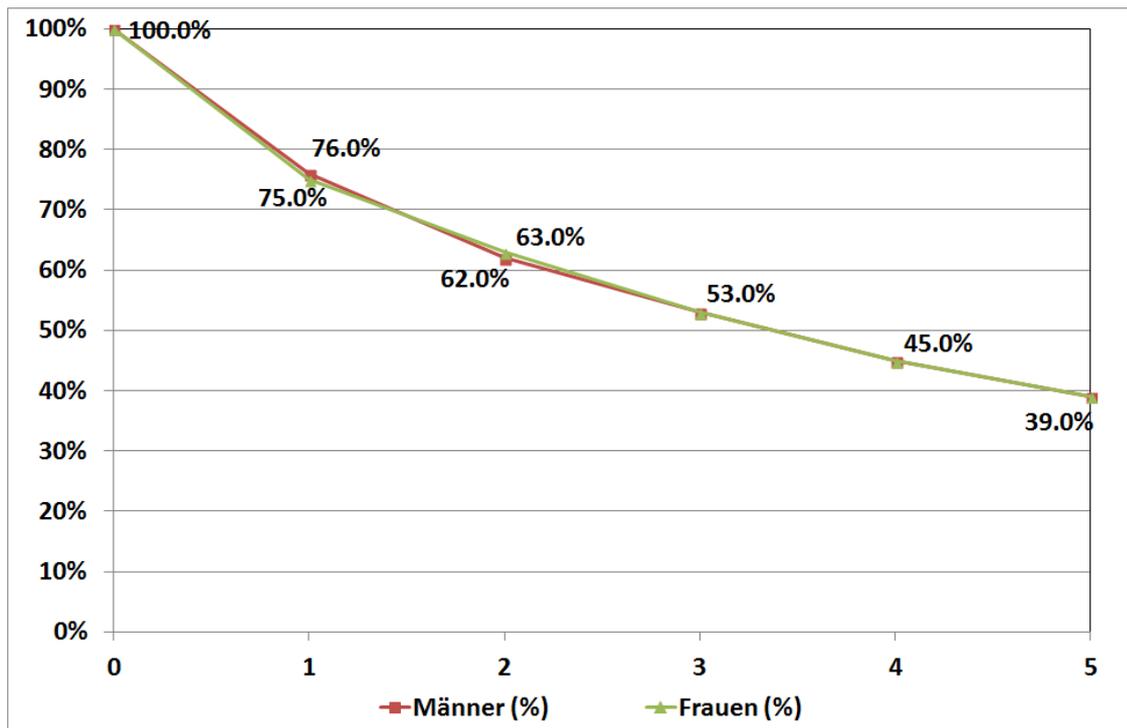
Diese Angaben bilden somit eine Ober- bzw. Untergrenze für die Inputvariable SMM. Der Anteil des Basis-Szenarios stellt mit 11,5 % den Mittelwert der literaturbasierten Spanne dar. Ein höherer Anteil Patienten mit SMM ist gleichbedeutend mit einer geringeren Patientenzahl in der Zielpopulation, da weniger verbleibende Patienten zu einem späteren Zeitpunkt entsprechend mit Pomalidomid behandelt werden können:

- Obergrenze: 15 %,
- Basis-Szenario: 11,5 %,
- Untergrenze: 8 %.

c) 5-Jahres-Überlebensraten des Multiplen Myeloms

Innerhalb des Beobachtungszeitraums der TLN-Auswertung (iOMEDICO AG, 2013) waren bis 31.08.2012 49 von 302 NSZT-Patienten verstorben, was einem Anteil von 16,2 % entspricht ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, Tabelle 3, S. 7). Auch eine Sensitivitätsanalyse der ersten 150 vor Juli 2010 in das TLN rekrutierten NSZT-Patienten dokumentierte hier nur geringfügig unterschiedliche Werte gegenüber der Gesamtgruppe. So war die Sterberate für diese 150 Patienten lediglich um ca. 5 % höher als die Sterberate für die Gesamtgruppe aller nicht stammzelltransplantierten Patienten (21,3 vs. 16,2 %). Demgegenüber fiel der Unterschied im Anteil an Patienten in Therapiepause zwischen den beiden Patientengruppen sogar noch geringer aus. Innerhalb der Gruppe an Patienten ohne Stammzelltransplantation waren 105 von 302 Patienten und somit 34,8 % in Therapiepause. Dieser prozentuale Anteil war für die ersten 150 in das TLN rekrutierten Patienten mit 34,0 % (51 von 150 Patienten) nahezu identisch ((iOMEDICO AG, 2013), Kapitel 3.2, Tabelle 3, S. 7).

Geeigneter und zudem repräsentativer als die Sterberaten aus dem TLN-Register sind die Mortalitätsraten aus den umfassenderen, ebenfalls deutschlandweiten Statistiken des Robert Koch-Instituts. Diese Statistiken sind über einen Zeitraum von fünf Jahren, also in Form eines Fünf-Jahres-Überlebens, verfügbar (siehe Abbildung 3-3 für Diagnose ICD-10 C90, gemäß (Robert Koch-Institut, 2015e)). Da RKI-Statistiken zudem ohnehin auch eine umfassendere Datenbasis darstellen, wurden jährliche Überlebensraten aus Angaben des RKI abgeleitet und hieraus Sterberisiken ermittelt. Hierzu wurde gemäß der in Abbildung 3-3 dargestellten Grafik (in Anlehnung an (Robert Koch-Institut, 2015e) mit Stand 08.09.2015) die Überlebensrate für die Jahre 1, 2, 3, 4 und 5 nach Diagnosestellung für Männer und Frauen jeweils einzeln abgelesen.



Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015e)

Abbildung 3-3: Absolute Überlebensraten bis fünf Jahre nach Diagnose (ICD-10 C90)

Das jährliche Sterberisiko stellt die Differenz einer Überlebensrate zur Überlebensrate des jeweiligen Vorjahres dar. Für jedes einzelne Jahr auf der x-Achse von Abbildung 3-3 lässt sich somit die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit ablesen. Anhand des Beispiels männlicher Patienten betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit direkt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 100 %, nach einem Jahr gemäß den Online-Daten des Robert Koch-Instituts 76 %, nach zwei Jahren 62 %, nach drei Jahren 53 %, etc.. Im Umkehrschluss beträgt das Risiko eines Versterbens im ersten Jahr nach MM-Diagnosestellung gemäß RKI-Angaben somit $100 \% - 76 \% = 24 \%$ (die Differenz zwischen der 100 % Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t_0 und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr). Im zweiten Jahr nach Diagnose beträgt das relative Sterberisiko gegenüber dem Vorjahr $(76 \% - 62 \%) / 76 \% = 18 \%$, etc..

Aus dem berechneten jährlichen Sterberisiko wurde unter Annahme eines über das jeweilige Jahr gleichmäßig verteilten Sterberisikos ein monatliches Sterberisiko ermittelt. Dieses Sterberisiko wurde in den Berechnungen über den Zeitablauf entsprechend berücksichtigt und als Überlebensrate (1-Sterberisiko) mit der Inzidenz einzelner Monate innerhalb der vorliegenden Zeitreihen multipliziert. Absolute Überlebensraten stellen dabei den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.

d) Anteil GKV-Versicherter

Um den Anteil an GKV-Patienten zu ermitteln, wurde der Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Demzufolge lag die Bevölkerungszahl in Deutschland gemäß Veröffentlichungen mit Stand 23.09.2015 bei 81,1 Mio. Menschen (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2015). Die Anzahl gesetzlich Versicherter wird mit Stand Juni 2015, ebenfalls für das Jahr 2015, mit 70.290.000 Versicherten angegeben. Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von $70,3 \text{ Mio.} / 81,1 \text{ Mio.} = 86,7 \%$ (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2015), (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2015).

Abschließend ist noch eine Anmerkung zu der Altersstruktur innerhalb der Indikation von Pomalidomid hinzuzufügen. Neben einem Anteil an Patienten mit Smouldering Multiple Myelom (SMM) war eine weitere Überlegung, Patienten unter 18 Jahren von der monatlichen Inzidenz abzuziehen, da Pomalidomid nur für eine Behandlung erwachsener Patienten, also Patienten ≥ 18 Jahren, zugelassen ist. Dies war jedoch nicht möglich, da in jüngeren Patientengruppen die Anzahl an Neuerkrankungen mit „ <5 “ nicht präzise genug ausgewiesen war (Robert Koch-Institut, 2015a). Somit ist von einer vernachlässigbar kleinen Anzahl Patienten unter 18 Jahren auszugehen, deren Herausrechnung aus der Zielpopulation nachfolgend nicht weiter verfolgt wird.

4. Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid

Zur Bestimmung der Zielpopulation für Pomalidomid wird über einen Zeitraum von fünf Jahren pro Therapielinie eine Berechnung der Anzahl an Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiple Myelom durchgeführt, die zu Beginn der jeweiligen Therapielinie mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt waren und somit mit mindestens zwei Vortherapien die Zielpopulation für Pomalidomid darstellen. Die Summe der geschätzten Patientenzahlen in den einzelnen Therapielinien ergibt die Anzahl Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die eine Behandlung mit Pomalidomid gemäß Zulassung infrage kommt. Ein 5-Jahreszeitraum wurde deshalb gewählt, da eine Berechnung von Sterberaten benötigt und diese aus einer Überlebenskurve des Robert Koch-Instituts (RKI) (Robert Koch-Institut, 2015e) abgeleitet wird, die lediglich über einen Zeitraum von fünf Jahren verfügbar ist.

Die Anzahl neu erkrankter Myelom-Patienten über einen Verlauf von fünf Jahren wurde anhand der monatlichen Inzidenzen von Patienten mit *Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen* (ICD-10 C90) - abzüglich eines Anteils von 3,0 % gemäß Angaben aus dem epidemiologischen Krebsregister Saarland für die Jahre 2007-2012 - zwecks Berücksichtigung der Subgruppe ICD C90.0 geschätzt. Ebenfalls abgezogen wurde ein prozentualer Anteil an Patienten mit Smouldering Myelom. Die Schätzung erfolgte zudem unter Berücksichtigung über den Zeitablauf folgender monatlicher Sterberaten. In einem weiteren Schritt wurde die Zielpopulation für Pomalidomid ermittelt, die sich aus den kumulativen mittleren Verweildauern je Therapielinie, d. h. über den Zeitablauf für die Therapielinien 1 bis 6, und dem prozentualen Anteil von Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen bei Eintritt in die jeweiligen Therapielinien ergibt.

Danach wurde der Anteil der GKV-Zielpopulation aus der Gesamtpopulation für Pomalidomid errechnet. Abbildung 3-4 gibt das Ablaufschema zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid wieder. Alle Kalkulationen sind als Hintergrundinformation in Form von Berechnungen in Microsoft Excel verfügbar (Celgene GmbH, 2015). Basierend auf den Ist-Zahlen einzelner Inputvariablen ergab sich für die Größe der gesamten Zielpopulation eine Anzahl von 2.641 Patienten und konkret für die GKV Zielpopulation eine Anzahl von 2.289 Patienten.

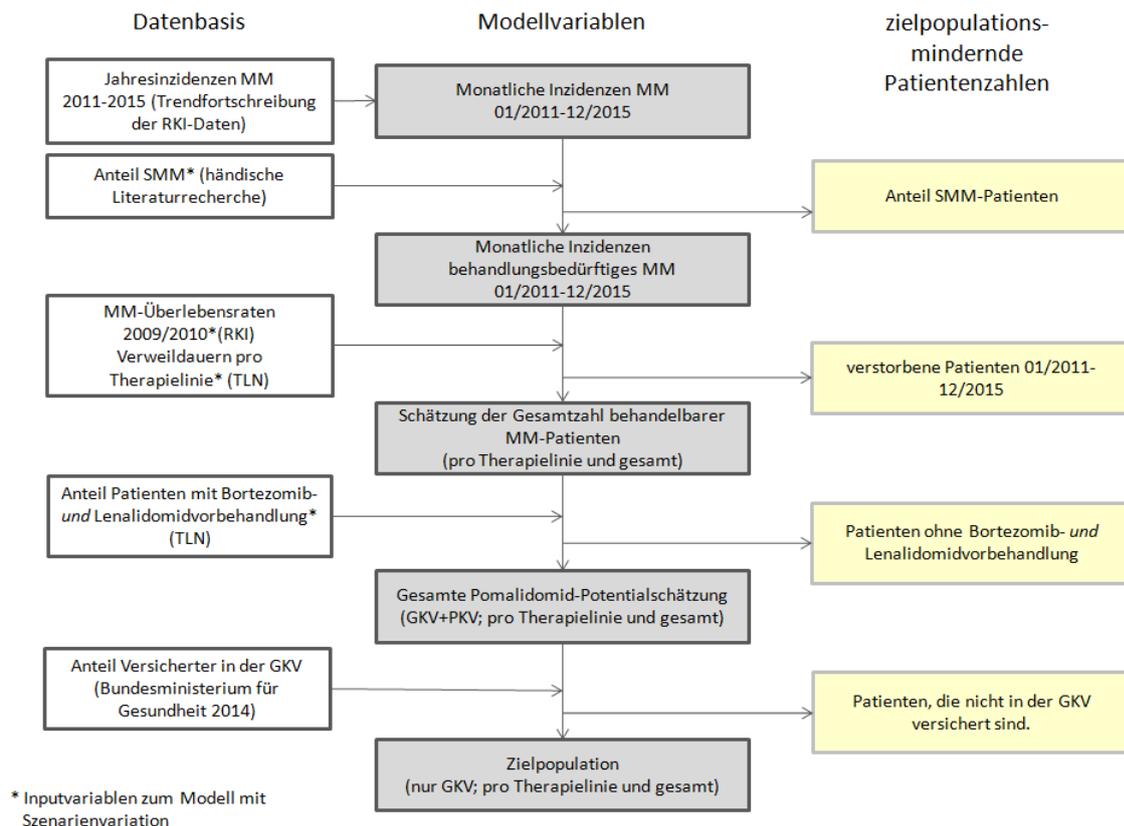


Abbildung 3-4: Ablaufschema zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid

5. Ergebnisvalidierung mittels Darstellung der Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten

Die dargestellte GKV-Zielpopulation für Pomalidomid beträgt, gemäß vorangegangenen Angaben 803 - 2.289 Patienten.

Da die Indikation für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason eine Behandlung nach Bortezomib und Lenalidomid vorsieht, besteht nachfolgend die Möglichkeit, die geschätzte Zielpopulation von Pomalidomid zur Ergebnisvalidierung einer geschätzten Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten gegenüberzustellen, da eine Vorbehandlung mit Lenalidomid im Rahmen der Zulassung von Pomalidomid eine notwendige Bedingung darstellt. Ein Patient, der noch nicht mit Lenalidomid behandelt wurde, kann gemäß IMNOVID[®] Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2015a) auch noch kein Pomalidomid erhalten.

Daher stellt die Anzahl der mit Lenalidomid behandelten Patienten eine Obergrenze der mit Pomalidomid behandelbaren Patienten und somit der Zielpopulation für Pomalidomid dar. Die Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten wird deshalb als Obergrenze bezeichnet, da auch eine Bortezomibvorbehandlung eine notwendige Bedingung darstellt. Die Gesamtzahl an Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurde, lässt sich aus Statistiken des BfArM zum Sonderrezept (T-Rezept) errechnen (siehe u. a. (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2014)). Seit dem Jahr 2009 werden die Substanzen Thalidomid und Lenalidomid über ein Sonderrezept abgegeben, welches die Verordnungen dokumentiert, da jede Verschreibung als Durchschrift an das BfArM weitergeleitet wird. Seit Markteintritt September 2013 wird auch Pomalidomid über das T-Rezept verordnet. Diese Statistik ist sehr genau, da sie eine Vollerhebung darstellt. Als Teil dieser Dokumentation wird zudem der In- und Off-Label-Anteil erhoben, so dass der Anteil an Lenalidomidverordnungen ermittelt werden kann, welcher gemäß dem Indikationstext von Lenalidomid für eine Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie vorgesehen ist. Auswertungen dieses Registers erfolgen halbjährlich. Mit Stand August 2015 lagen T-Registerdaten für Lenalidomid bis 31.12.2014, also inkl. dem 2. Halbjahr 2014 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2015) vor.

Das mediane progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) lag für Patienten mit Multiplem Myelom und einer Vortherapie bei der Behandlung mit Lenalidomid+Dexamethason gemäß Zulassungsstudien MM-009/-010 bei 14,1 Monaten (Stadtmauer et al., 2009). Für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien lag das progressionsfreie Überleben bei 9,5 Monaten (Stadtmauer et al., 2009) und für die Gesamtgruppe aus Studien MM-009/-010 bei 11,1 Monaten (Dimopoulos et al., 2009). Zum progressionsfreien Überleben bei einer Behandlung mit Lenalidomid+Dexamethason nach drei oder vier Vortherapien (vierte oder fünfte Behandlungslinie), welches ebenfalls eine mögliche Vorbehandlung für Pomalidomid darstellt, sind keine Daten veröffentlicht. Das mediane PFS dürfte in diesem Fall jedoch noch einmal geringer sein als die 9,5 Monate für Patienten aus der Gesamtgruppe mit zwei oder mehr Vortherapien. Da der Zulassungstext für Pomalidomid zudem nicht vorschreibt, dass die unmittelbar vorangegangene Behandlung eines Patienten zwangsläufig mit Lenalidomid erfolgt sein muss, erscheint es an dieser Stelle gerechtfertigt, eine geschätzte Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten im 1. Halbjahr 2015 - also im Mittel neun Monate vor dem 31.12.2015 - als Näherungswert für die Zielpopulation von Pomalidomid heranzuziehen. Trotz Vorliegens von T-Registerdaten bis zum 2. Halbjahr 2014 ist anzumerken, dass diese Statistik nicht nur Verordnungen für Patienten mit Multiplem Myelom, sondern auch Verordnungen für Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom, MDS, beinhaltet, da Lenalidomid seit Juli 2013 auch zur Behandlung von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom, MDS (konkret: zur Behandlung von transfusionsabhängigen MDS-Patienten mit einer chromosomalen 5q-Deletion) zugelassen ist (siehe Revlimid[®] Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2015b)) und Angaben zu Verordnungen zwischen den beiden Indikationsgebieten seit dem 2. Halbjahr 2013 somit nicht ohne Weiteres zu trennen sind. Seit diesem Zeitpunkt setzen sich die Verordnungen von Lenalidomid 10 mg und Lenalidomid 5 mg aus Packungen zusammen, die entweder zur Behandlung von MM-Patienten oder aber zur Behandlung von MDS-Patienten verwendet werden.

Da es nicht möglich war, mittels offiziell verfügbarer Quellen die Anzahl der Lenalidomid-Packungen der Wirkstärken 10 mg und 5 mg gemäß den Indikationsgebieten MM und MDS zu unterscheiden, wurde der Einfachheit halber lediglich die Zeitreihe 2. Halbjahr 2009 bis 1. Halbjahr 2013 bis in das 2. Halbjahr 2014 linear fortgeschrieben, da in dieser Zeitreihe die Packungszahlen für Lenalidomid im Indikationsgebiet MDS noch nicht ausgewiesen waren.

Den oben genannten Berechnungen zufolge betrug die Anzahl In-Label-Verordnungen von Lenalidomid im 1. Halbjahr 2015 demnach 16.027. Für eine Berechnung mit Lenalidomid behandelter Patienten ist jedoch nicht die Anzahl In-Label-Verordnungen, sondern die Anzahl tatsächlich verkaufter Packungen Lenalidomid ausschlaggebend. Im 2. Halbjahr 2014 wurden insgesamt auf Basis von 16.971 Verordnungen 17.924 Packungen Lenalidomid verkauft ((Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2015); Tabelle 1, S. 2). Der hieraus resultierende Faktor von 1,05615 ($17.924/16.971$; Verhältnis von Packungen zu Verordnungen) wurde mit der im 1. Halbjahr 2015 geschätzten Anzahl In-Label-Verordnungen von Lenalidomid multipliziert. Hieraus ergab sich eine geschätzte Anzahl von 16.927 verkauften Arzneimittelpackungen Lenalidomid im 1. Halbjahr 2015 ($16.027 \text{ Verordnungen} \times (17.924/16.971) = 16.927 \text{ verordnete In-Label-Packungen Lenalidomid}$). Hierbei wird vereinfacht angenommen, dass MM- und MDS-Patienten dieselbe Relation an Verordnungen zu verordneten Packungen ausweisen.

Da die Berechnungen halbjährlich ausgewiesen sind, wurde in einem weiteren Schritt durch die durchschnittliche Anzahl an Behandlungszyklen innerhalb eines Halbjahreszeitraums geteilt. Da die Reichweite einer Packung Lenalidomid 28 Tage beträgt, entspricht dies 6,52 Zyklen. Geteilt durch den Faktor 6,52 ergibt sich hieraus eine geschätzte Anzahl von $16.927/6,52 = 2.596$ verkaufter Packungen Lenalidomid zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie zum 1. Halbjahr 2015. Da die Verwendung einer Arzneimittelpackung Lenalidomid zu einem individuellen Zeitpunkt immer mit der Behandlung genau eines Patienten in Verbindung steht, lassen sich aus der durchschnittlichen Anzahl verkaufter Arzneimittelpackungen Lenalidomid somit auch Rückschlüsse auf die Anzahl der tatsächlich mit Lenalidomid behandelten Patienten ziehen. Multipliziert mit dem bereits in Abschnitt 3.2.3 errechneten Anteil von 86,7 % für die GKV ((Statistisches Bundesamt (Destatis), 2015), (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2015)) ergibt sich eine geschätzte Anzahl von $2.596 \times 86,7 \% = 2.251$ tatsächlich mit Lenalidomid behandelten Patienten im 1. Halbjahr 2015.

Die oben stehende Validierung hat somit ergeben, dass das errechnete Basis-Szenario für die Zielpopulation von Pomalidomid in Höhe von 2.289 GKV-Patienten annähernd die natürliche Obergrenze für die Zielpopulation wiedergibt. Da Pomalidomid (IMNOVID[®]) nur nach Lenalidomidvorbehandlung infrage kommt, kann die hier berechnete Zielpopulation nicht größer sein als die soeben ermittelte Obergrenze aus verkauften Arzneimittelpackungen Lenalidomid (Revlimid[®]). Die aus dem Basis-Szenario errechnete Zielpopulation stellt somit eine Obergrenze derjenigen Patienten dar, die zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlung mit Pomalidomid behandelt werden können.

Nachfolgend wird daher mit dem Basis-Szenario als Obergrenze der Zielpopulation gerechnet. Entsprechend ist zu Beginn dieses Abschnitts das Basis-Szenario von GKV- und PKV-Patienten in Höhe von 2.641 als Obergrenze ausgewiesen.

6. Herleitung einer Spanne für die Zielpopulation von Pomalidomid

Um Unsicherheiten in der Festlegung der tatsächlichen Zielpopulation zu adressieren, ist in Tabelle 3-16 eine Übersicht einzelner Variablen wiedergegeben, die eine entsprechende Ober- und Untergrenze der Zielpopulation abbildet.

Die Obergrenze entspricht hierbei einer Darstellung der Zielpopulation basierend auf den Ist-Werten einzelner Input-Variablen. Aufgrund dessen und angesichts der Validierung mittels verfügbarer Lenalidomid-Fallzahlen ist diese Obergrenze als das wahrscheinlichste Szenario anzusehen.

Demgegenüber wird die Untergrenze der Zielpopulation mittels entsprechenden Sensitivitätsanalysen abgebildet, was folgende Aspekte beinhaltet:

- mittlere Verweildauer: Berücksichtigung des oberen Konfidenzintervalls
- %-Anteil Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib: Berücksichtigung des unteren Konfidenzintervalls
- %-Anteil SMM-Patienten: Berücksichtigung der Obergrenze von 15,0 %
- %-Anteil SZT-Patienten gemäß Angaben aus dem TLN vs. Berechnungen aus dem Jahresbericht 2014 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST), geteilt durch Inzidenzzahlen von Diagnosegruppe ICD C90.0

Tabelle 3-16: Übersicht Variation einzelner Variablen

| | Verweildauer je Therapielinie | Anteil Vorbehandlung (Lenalidomid/Bortezomib) | Anteil SMM-Patienten | % SZT-Patienten |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|
| Obergrenze der Zielpopulation | Ist-Werte des TLN-Registers | Ist-Werte des TLN | Basis-Szenario (abgeleitet aus Literaturangaben) | % Ist-Wert aus dem TLN |
| Untergrenze der Zielpopulation | TLN KI-Obergrenze | TLN KI-Untergrenze | Obergrenze (abgeleitet aus Literaturangaben) | DRST 2014, geteilt durch Inzidenz ICD C90.0 |

KI = Konfidenzintervall; SMM = schwelendes Multiples Myelom; TLN = Tumorregister Lymphatische Neoplasien

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Ober- und Untergrenze der Zielpopulation sind in Tabelle 3-17 dargestellt. Dabei gehen in die Berechnungen der Zeilen 1 bis 4 die jeweiligen Ist-Werte der anderen Variablen ein, so dass es sich hierbei um univariate Szenariovariationen handelt. In der untersten Zeile handelt es sich um eine multivariate Kombination aller Szenarien, die einen jeweils höchsten und niedrigsten Szenariowert und somit die maximale Spannweite aller Szenarien ergibt, da sich die einzelnen univariaten Effekte in diesem Fall amplifizieren.

Tabelle 3-17: Ober- und Untergrenzen der geschätzten Pomalidomid-Zielpopulation (univariate und multivariate Variationen)

| Nr. | Variable | Quelle | Größe der Zielpopulation | |
|-----|--|---|--------------------------|--------------|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| 1 | mittlere Verweildauer | TLN (iOMEDiCO) | 1.171 | 2.289 |
| 2 | % Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlung | TLN (iOMEDiCO) | 1.721 | |
| 3 | % SMM | Fachliteratur | 2.199 | |
| 4 | % Stammzelltransplantationen | TLN (iOMEDiCO)/ Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST) | 2.179 | |
| | alle Variablen | | 803 | 2.289 |

SMM = schwelendes Multiples Myelom; TLN = Tumorregister Lymphatische Neoplasien

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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 |
|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| IMNOVID® (Pomalidomid) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Erheblicher Zusatznutzen | 803-2.289 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die nachfolgend beschriebenen Patientengruppen A und B werden zwecks Ausweisung der Zielpopulation zusammengeführt, da die Patientengruppe B im Therapiealltag vernachlässigbar gering ist und damit in der Versorgungsrealität eine lediglich untergeordnete Rolle spielt. Für beide Patientengruppen ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen, wie nachfolgend beschrieben.

Patientengruppe A: Patienten, für die eine patientenindividuelle, zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes infrage kommt

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, weisen eine sich mit jedem weiteren Rezidiv verschlechternde Prognose auf. Das Multiple Myelom ist eine unheilbare Erkrankung, und die bislang zugelassenen Therapiemöglichkeiten nach Verwendung von Bortezomib und Lenalidomid sind unbefriedigend und beruhen auf Therapieschemata, die bei vergleichsweise hoher Toxizität nur mäßige Wirkung zeigen. Auch führt die mit der Zeit zunehmende Refraktärität der Erkrankung auf bereits verwendete Arzneimittel zu einem Abnehmen der weiteren Überlebenszeit.

Hinzu kommt eine sich aufgrund der zunehmenden Myelom-Symptomatik bzw. der Myelom-assoziierten Komorbiditäten (Immunsuppression, Neuropathie, Frakturen etc.) stetig verschlechternde Lebensqualität. Die weitaus meisten Myelom-Patienten erreichen zwangsläufig den Zeitpunkt, an dem sie Bortezomib und Lenalidomid bereits erhalten haben und damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf nach neuen, effektiven, die Lebensqualität jedoch erhaltenden Therapiemöglichkeiten haben.

Die Kombinationstherapie von Pomalidomid mit Dexamethason zeigt innerhalb der ausgewiesenen Zielpopulation, die unter oben genannte Kriterien fällt, im Vergleich zur Dexamethason-Monotherapie deutlich erhöhte Ansprechraten sowie erhebliche und signifikante Vorteile im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben. Deswegen sollten alle erwachsenen Patienten ab der dritten Therapielinie, die bereits Bortezomib und Lenalidomid erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, mit Pomalidomid+Dexamethason behandelt werden. Das Toxizitätsprofil von Pomalidomid+Dexamethason ist moderat und führt nicht zu Indikationseinschränkungen. Zusammen mit der Senkung der Tumorlast, dem erheblichen Gewinn an progressionsfreier Zeit und Gesamtüberlebenszeit sowie der für die Patienten angenehmen oralen Applikation führt Pomalidomid+Dexamethason zu einem Erhalt, in Teilen sogar zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Aufgrund der Altersstruktur der Erkrankten (Tabelle 3-6) wird keine relevante Verringerung der Zielpopulation durch das Vorliegen einer Schwangerschaft oder durch Nicht-Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erwartet.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. vor, wenn die Überlebensdauer erheblich verlängert wird, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der Vergleichstherapie erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2014). Da Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason das mediane Gesamtüberleben in einer massiv vortherapierten, refraktären Patientenpopulation deutlich und in bisher nicht erreichter Weise verlängert, durch erhöhte Ansprechraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens die Symptomlast der Patienten senkt, kaum zusätzliche, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen induziert, die durch Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen zudem gut handhabbar sind und die Lebensqualität der Patienten zudem signifikant verbessert, liegt ein **erheblicher** Zusatznutzen vor.

Patientengruppe B: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

Die Patientengruppe B ist, wie in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, im Therapiealltag vernachlässigbar gering und spielt damit in der Versorgungsrealität eine lediglich untergeordnete Rolle. Grundsätzlich können in der Regel fast alle Patienten, die dies wünschen, mit einer zielgerichtet wirksamen Substanz behandelt werden, bei starker Komorbidität insbesondere mit niedrigen Dosen oder oralen Formulierungen. Nichtsdestotrotz wird der Zusatznutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC im vorliegenden Nutzendossier anhand von Literaturquellen, historischer Daten und Schlussfolgerungen aus den Daten der vorliegenden MM-003-Studie diskutiert, da keine randomisierten Studien mit BSC als Monotherapie existieren und damit weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich in dieser Indikation möglich ist.

Auch in dieser Population zeigt Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aufgrund von Überlegenheit im Gesamtüberleben, beim progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur Progression sowie dem Ansprechen einen **erheblichen** Zusatznutzen. Da es sich bei Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason um eine orale Therapie mit einem überwiegend hämatologischen und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil han-

delt, das zudem die Lebensqualität verbessert, sollten alle Patienten, die unter die Zulassung fallen, mit Pomalidomid therapiert werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden mittels händischer Literatursuchen zahlreiche Erstveröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften, Leitlinien, medizinische Handbücher zum Themenkomplex „Multiples Myelom“ sowie die aktuellen Fachinformationen der Arzneimittel herangezogen.

Für Abschnitt 3.2.3 wurden zur Berechnung des Anteils an der GKV-Bevölkerung Daten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet. Zur Berechnung epidemiologischer Daten (Inzidenz-, Prävalenz- und Mortalitätszahlen) wurde das Robert Koch-Institut (RKI) als verlässlichste bundesweite Quelle mit Daten aus allen landesweiten Krebsregistern identifiziert und in Bezug auf den ICD-10 C90 konsultiert. Hierzu waren online sowohl geschlechts- als auch altersspezifische Daten zu 5-Jahres-Prävalenz in einer Zeitreihe zwischen 2004 und 2011, zur Inzidenz in einer Zeitreihe zwischen 1999 und 2011 sowie hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens für das Jahr 2010 verfügbar. Fortschreibungen von Inzidenz- und Prävalenzzahlen lagen zudem Daten der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts zugrunde.

Hierzu wurden altersgruppenspezifische rohe Raten zur Inzidenz und Prävalenz aus den Jahren 2009-2011 mit Vorausberechnungen deutscher Bevölkerungszahlen bis 2020 multipliziert.

Um den ICD-10 C90 als geeignete Quelle für die Untergruppe ICD C90.0 (Multiples Myelom) zu validieren, wurde eine Onlinesuche in Landeskrebsregistern durchgeführt, da eine genauere Unterteilung nach Patientenzahlen auf Basis der RKI-Daten nicht verfügbar war.

Unterteilungen nach Diagnoseuntergruppen konnten auf diese Weise im Saarländischen Epidemiologischen Krebsregister ermittelt werden. Hierzu wurden Daten aus den sechs aktuellsten verfügbaren Jahren (2007-2012) herangezogen. Unterstützend zu den Daten des RKI wurde eine händische Literatursuche epidemiologischer Angaben aus Handbüchern und aktuellen Fachveröffentlichungen, sowie zahlreicher Erstveröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften durchgeführt. Prozentuale Angaben zum Smouldering Multiplen Myelom entstammen ebenfalls einer händischen Literatursuche.

Zur Berechnung der Zielpopulation wurde das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) der *Clinical Research Organisation* iOMEDICO als das verlässlichste, deutschlandweite klinische Register von Patienten mit Multiplem Myelom identifiziert. Verweildauern je Therapielinie und % Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid je Therapielinie konnten aus dem TLN ermittelt werden. Auch der prozentuale Anteil stammzelltransplantierte Patienten entstammt dem TLN und wurde nach händischer Literatursuche mittels Angaben aus dem aktuellsten Report des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen von 2014 abgeglichen. Alle statistischen Auswertungen des TLN wurden durch iOMEDICO durchgeführt und in einem Bericht durch iOMEDICO zusammengefasst, der im Juli 2013 fertiggestellt wurde. Externe Validierungen von Verweildauern einzelner Therapielinien wurden mittels publizierter Ergebnisse aus Phase III-Studien für Lenalidomid und Bortezomib – den beiden wichtigsten therapeutischen Substanzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms vor Einsatz von Pomalidomid - durchgeführt. % Lenalidomid- und Bortezomibvorbehandlungen aus dem TLN konnten hierbei mittels Marktforschungsdaten abgeglichen werden. Beide Formen der Validierung weisen auf eine hohe externe Validität der TLN-Daten hin.

Statistische Methoden, die zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid angewandt wurden, wurden aus der einschlägigen statistischen bzw. epidemiologischen Fachliteratur mittels händischer Literatursuche ermittelt.

Eine Schätzung der aktuellen Anzahl mit Lenalidomid behandelter Myelom-Patienten konnte mittels T-Registerdaten des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt werden. Auf diese Weise war für das Jahr 2015 die Bestimmung einer Obergrenze für die Pomalidomid-Zielpopulation möglich, da eine Behandlung mit Pomalidomid erst nach Erhalt einer Lenalidomidtherapie erfolgen kann.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. A PLUS A MEDICAL MARKET RESEARCH 2014 MM Tracker EU5 - Celgene /A+A - Q4 '14 Oct/Nov 2014.
2. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
3. ALEXANIAN, R., BARLOGIE, B. & DIXON, D. 1986. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med*, 105, 8-11.
4. AVET-LOISEAU, H., LELEU, X., ROUSSEL, M., MOREAU, P., GUERIN-CHARBONNEL, C., CAILLOT, D., MARIT, G., BENBOUBKER, L., VOILLAT, L., MATHIOT, C., KOLB, B., MACRO, M., CAMPION, L., WETTERWALD, M., STOPPA, A. M., HULIN, C., FACON, T., ATTAL, M., MINVIELLE, S. & HAROUSSEAU, J. L. 2010. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*, 28, 4630-4.
5. BÖHRER, S. & PÖNISCH, W. 2001. Multiples Myelom. In: MITROU, P. S. (ed.) Non-Hodgkin-Lymphome. Frankfurt/M.: Tumorzentrum Rhein-Main.
6. BRIMNES, M. K., VANGSTED, A. J., KNUDSEN, L. M., GIMSING, P., GANG, A. O., JOHNSEN, H. E. & SVANE, I. M. 2010. Increased level of both CD4+FOXP3+ regulatory T cells and CD14+HLA-DR(-)/low myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma. *Scand J Immunol*, 72, 540-7.
7. BUMEDER, I. & ODUNCU, F. S. 2012. Lebensqualität. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
8. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) 2014. Bericht T-Register: 1. Halbjahr 2014 (1.1.2014 – 30.6.2014).
9. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) 2015. Bericht T-Register: 2. Halbjahr 2014 (1.7.2014-31.12.2014).
10. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2014. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist.
11. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2003-2014, Stand Juni 2015 [Online]. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Available: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf [Accessed 28.08.2015 2015].
12. CAVO, M., RAJKUMAR, S. V., PALUMBO, A., MOREAU, P., ORLOWSKI, R., BLADE, J., SEZER, O., LUDWIG, H., DIMOPOULOS, M. A., ATTAL, M., SONNEVELD, P., BOCCADORO, M., ANDERSON, K. C., RICHARDSON, P. G., BENSINGER, W., JOHNSEN, H. E., KROEGER, N., GAHRTON, G., BERGSAGEL, P. L., VESOLE, D. H., EINSELE, H., JAGANNATH, S., NIESVIZKY, R., DURIE, B. G., SAN MIGUEL, J., LONIAL, S. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G.

2011. *International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood*, 117, 6063-73.
13. CELGENE EUROPE LIMITED 2015a. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln.
 14. CELGENE EUROPE LIMITED 2015b. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.
 15. CELGENE EUROPE LIMITED 2015c. IMNOVID® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation).
 16. CELGENE GMBH 2015. Berechnungen Zielpopulation Pomalidomid. Celgene GmbH.
 17. COOK, G. & CAMPBELL, J. D. 1999. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev*, 13, 151-62.
 18. DELFORGE, M., BLADE, J., DIMOPOULOS, M. A., FACON, T., KROPFF, M., LUDWIG, H., PALUMBO, A., VAN DAMME, P., SAN-MIGUEL, J. F. & SONNEVELD, P. 2010. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*, 11, 1086-95.
 19. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE (DGHO) E.V. 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V.
 20. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2013. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision German Modification). ICD-10-GM Version 2013 [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-c81-c96.htm> [Accessed 01.08.2013].
 21. DEUTSCHES REGISTER FÜR STAMMZELLTRANSPLANTATIONEN (DRST) 2014. Jahresbericht 2014.
 22. DIEBOLD, J., HORNY, H.-P. & SOTLAR, K. 2012. Formenkreis der Plasmazellneoplasien. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 23. DIETZFELBINGER, H., LAMERZ, R., WICK, M., HOECHTLEN-VOLLMAR, W. & LIEBISCH, P. 2012. Prognostische Faktoren. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 24. DIETZFELBINGER, H. & STRAKA, C. 2012. Geschichte des multiplen Myeloms. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 25. DIMOPOULOS, M. 2013. Pomalidomide, low-dose dexamethasone significantly increased survival in multiple myeloma [Online]. Healio. Available: <http://www.healio.com/hematology-oncology/hematologic-malignancies/news/print/hemonc-today/%7B3a4dad8b-0a43-4a4c-bab2-c30beb31d62e%7D/pomalidomide-low-dose-dexamethasone-significantly-increased-survival-in-multiple-myeloma> [Accessed 13.05.2015 2015].
 26. DIMOPOULOS, M., SPENCER, A., ATTAL, M., PRINCE, H. M., HAROUSSEAU, J. L., DMOSZYNSKA, A., SAN MIGUEL, J., HELLMANN, A., FACON, T., FOA, R., CORSO, A., MASLIAK, Z., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., PATIN, J., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357, 2123-32.

27. DIMOPOULOS, M. A., CHEN, C., SPENCER, A., NIESVIZKY, R., ATTAL, M., STADTMAUER, E. A., PETRUCCI, M. T., YU, Z., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & WEBER, D. M. 2009. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 23, 2147-52.
28. DIMOPOULOS, M. A., MOULOPOULOS, A., SMITH, T., DELASALLE, K. B. & ALEXANIAN, R. 1993. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med*, 94, 57-61.
29. DIMOPOULOS, M. A., MOULOPOULOS, L. A., MANIATIS, A. & ALEXANIAN, R. 2000. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*, 96, 2037-44.
30. DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., MILLAR, S., ZHANG, J., MEI, J. & DELFORGE, M. 2011. Melphalan, Prednisone and Lenalidomide Followed by Lenalidomide Maintenance Displays Treatment Characteristics Favourable to Global Quality of Life in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients \geq 65 Years. ASH Annual Meeting Abstracts.
31. DIMOPOULOS, M. A., TERPOS, E., CHANAN-KHAN, A., LEUNG, N., LUDWIG, H., JAGANNATH, S., NIESVIZKY, R., GIRALT, S., FERMAND, J. P., BLADE, J., COMENZO, R. L., SEZER, O., PALUMBO, A., HAROUSSEAU, J. L., RICHARDSON, P. G., BARLOGIE, B., ANDERSON, K. C., SONNEVELD, P., TOSI, P., CAVO, M., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & SAN MIGUEL, J. 2010. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 28, 4976-84.
32. DONNELLY, S., RYBICKI, L. & WALSH, D. 2001. Quality of life measurement in the palliative management of advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 9, 361-365.
33. DUNNIGAN, K. 2008. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions [Online]. Available: <http://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf> [Accessed 01.08. 2013].
34. DURIE, B. G., HAROUSSEAU, J. L., MIGUEL, J. S., BLADE, J., BARLOGIE, B., ANDERSON, K., GERTZ, M., DIMOPOULOS, M., WESTIN, J., SONNEVELD, P., LUDWIG, H., GAHRTON, G., BEKSAC, M., CROWLEY, J., BELCH, A., BOCCADARO, M., CAVO, M., TURESSON, I., JOSHUA, D., VESOLE, D., KYLE, R., ALEXANIAN, R., TRICOT, G., ATTAL, M., MERLINI, G., POWLES, R., RICHARDSON, P., SHIMIZU, K., TOSI, P., MORGAN, G. & RAJKUMAR, S. V. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-73.
35. DURIE, B. G. & SALMON, S. E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-54.
36. ENGELHARDT, M., KLEBER, M., UDI, J., WASCH, R., SPENCER, A., PATRIARCA, F., KNOP, S., BRUNO, B., GRAMATZKI, M., MORABITO, F., KROPFF, M., NERI, A., SEZER, O., HAJEK, R., BUNJES, D., BOCCADORO, M., STRAKA, C., CAVO, M., POLLIACK, A., EINSELE, H. & PALUMBO, A. 2010. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma*, 51, 1424-43.
37. EUROPEAN COMMISSION 2007. COMMISSION DECISION of 14-VI-2007 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European

- Parliament and of the Council for "Revlimid - lenalidomide", an orphan medicinal product for human use. Brüssel: Commission of the European Communities.*
38. *EUROPEAN COMMISSION 2008. COMMISSION DECISION of 16-IV-2008 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Thalidomide Pharmion - Thalidomide", an orphan medicinal product for human use. Brüssel: Commission of the European Communities.*
39. *EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Velcade Bortezomib. London, United Kingdom.*
40. *EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2008. Assessment Report for Velcade. International non-proprietary name/Common name: bortezomib. London: EMA European Medicines Agency.*
41. *FACON, T., MARY, J. Y., HULIN, C., BENBOUBKER, L., ATTAL, M., PEGOURIE, B., RENAUD, M., HAROUSSEAU, J. L., GUILLERM, G., CHALETEIX, C., DIB, M., VOILLAT, L., MAISONNEUVE, H., TRONCY, J., DORVAUX, V., MONCONDUIT, M., MARTIN, C., CASASSUS, P., JAUBERT, J., JARDEL, H., DOYEN, C., KOLB, B., ANGLARET, B., GROSBOIS, B., YAKOUB-AGHA, I., MATHIOT, C. & AVET-LOISEAU, H. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370, 1209-18.*
42. *FISCHER, N., LANG, N. K., DIETZFELBINGER, H., WENDTNER, C.-M. & ABEDINPOUR, F. 2012. Primärtherapie nicht transplantabler Patienten. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.*
43. *GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014a. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).*
44. *GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).*
45. *GREIPP, P. R., SAN MIGUEL, J., DURIE, B. G., CROWLEY, J. J., BARLOGIE, B., BLADE, J., BOCCADORO, M., CHILD, J. A., AVET-LOISEAU, H., KYLE, R. A., LAHUERTA, J. J., LUDWIG, H., MORGAN, G., POWLES, R., SHIMIZU, K., SHUSTIK, C., SONNEVELD, P., TOSI, P., TURESSON, I. & WESTIN, J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-20.*
46. *GULBRANDSEN, N., HJERMSTAD, M. J., WISLOFF, F. & NORDIC MYELOMA STUDY, G. 2004. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol*, 72, 172-80.*
47. *HAROUSSEAU, J. L., DREYLING, M. & GROUP, E. G. W. 2010. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v155-7.*
48. *HOWLADER, N., NOONE, A., KRAPCHO, M., GARSHELL, J., MILLER, D., ALTEKRUSE, S., KOSARY, C., YU, M., RUHL, J., TATALOVICH, Z., MARIOTTO, A., LEWIS, D., CHEN, H., FEUER, E. & CRONIN, K. 2014. SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. Bethesda: National Cancer Institute (NCI).*

49. HULIN, C., FACON, T., RODON, P., PEGOURIE, B., BENBOUBKER, L., DOYEN, C., DIB, M., GUILLERM, G., SALLES, B., ESCHARD, J. P., LENAIN, P., CASASSUS, P., AZAIS, I., DECAUX, O., GARDERET, L., MATHIOT, C., FONTAN, J., LAFON, I., VIRION, J. M. & MOREAU, P. 2009. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*, 27, 3664-70.
50. HUTCHISON, C. A., BATUMAN, V., BEHRENS, J., BRIDOUX, F., SIRAC, C., DISPENZIARI, A., HERRERA, G. A., LACHMANN, H., SANDERS, P. W., INTERNATIONAL, K. & MONOCLONAL GAMMOPATHY RESEARCH, G. 2012. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 8, 43-51.
51. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
52. INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 121, 749-57.
53. IOMEDICO AG 2013. Tumorregister Lymphatische Neoplasien. Patienten mit Multiplem Myelom: Therapielinien-spezifische Sonderanalyse. Datenstand 31.08.2012. Celgene GmbH. iOMEDICO AG.
54. IOMEDICO AG. 2015. iOMEDICO Homepage. Klinische Studien von Onkologen für Onkologen [Online]. Available: <http://iomedico.org/wp2/> [Accessed 06.05. 2015].
55. JAKUBOWIAK, A. 2012. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hematol*, 49 Suppl 1, S16-32.
56. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015. Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver.
57. KLEIN, U., JAUCH, A., HIELSCHER, T., HILLENGASS, J., RAAB, M. S., SECKINGER, A., HOSE, D., HO, A. D., GOLDSCHMIDT, H. & NEBEN, K. 2011. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer*, 117, 2136-44.
58. KORTÜM, M., DRIESSEN, C., EINSELE, H., GOLDSCHMIDT, H., GUNSILIUS, E., KRÖGER, N., KROPFF, M., LIEBISCH, P., LUDWIG, H., NAUMANN, R., PEEST, D., TAVERNA, C. & WÖRMANN, B. 2013. Leitlinie Multiples Myelom [Online]. *Onkopedia*. Available: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom> [Accessed 13.05.2015 2015].
59. KORTÜM, M., EINSELE, H., NAUMANN, R., PEEST, D., LIEBISCH, P. & GOLDSCHMIDT, H. 2010. Leitlinien Multiples Myelom [Online]. *onkopedia leitlinien*. Available: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html> [Accessed 28.08. 2013].
60. KUMAR, S. K., LEE, J. H., LAHUERTA, J. J., MORGAN, G., RICHARDSON, P. G., CROWLEY, J., HAESSLER, J., FEATHER, J., HOERING, A., MOREAU, P., LELEU, X., HULIN, C., KLEIN, S. K., SONNEVELD, P., SIEGEL, D., BLADE, J., GOLDSCHMIDT, H., JAGANNATH, S., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R., PALUMBO, A., SEZER, O., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing

- after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26, 149-57.
61. KUMAR, S. K., RAJKUMAR, S. V., DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., BUADI, F. K., ZELDENRUST, S. R., DINGLI, D., RUSSELL, S. J., LUST, J. A., GREIPP, P. R., KYLE, R. A. & GERTZ, M. A. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111, 2516-20.
 62. KUMAR, S. K., THERNEAU, T. M., GERTZ, M. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., RAJKUMAR, S. V., FONSECA, R., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LARSON, D. R., KYLE, R. A. & GREIPP, P. R. 2004. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 79, 867-874.
 63. KYLE, R. A., GERTZ, M. A., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., FONSECA, R., RAJKUMAR, S. V., OFFORD, J. R., LARSON, D. R., PLEVAK, M. E., THERNEAU, T. M. & GREIPP, P. R. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78, 21-33.
 64. KYLE, R. A. & RAJKUMAR, S. V. 2004. Plasma cell disorders. In: GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. (eds.) *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders.
 65. KYLE, R. A., REMSTEIN, E. D., THERNEAU, T. M., DISPENZIERI, A., KURTIN, P. J., HODNEFIELD, J. M., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F., JELINEK, D. F., FONSECA, R., MELTON, L. J., 3RD & RAJKUMAR, S. V. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356, 2582-90.
 66. LAMERZ, R. 2012. Epidemiologie. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 67. LAUBACH, J., RICHARDSON, P. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*, 62, 249-64.
 68. LIU, G., FRANSSSEN, E., FITCH, M. I. & WARNER, E. 1997. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*, 15, 110-5.
 69. MATEOS, M. V., RICHARDSON, P. G., SCHLAG, R., KHUAGEVA, N. K., DIMOPOULOS, M. A., SHPILBERG, O., KROPFF, M., SPICKA, I., PETRUCCI, M. T., PALUMBO, A., SAMOILOVA, O. S., DMOSZYNSKA, A., ABDULKADYROV, K. M., SCHOTS, R., JIANG, B., ESSELTINE, D. L., LIU, K., CAKANA, A., VAN DE VELDE, H. & SAN MIGUEL, J. F. 2010. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*, 28, 2259-66.
 70. MEHTA, J., CAVO, M. & SINGHAL, S. 2010. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*, 116, 2215-23.
 71. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND. 2007. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland; Fallzahlen Multiples Myelom, 2007* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 09.03.2015].
 72. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND. 2008. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Fallzahlen Multiples Myelom, 2008*

- [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 09.03.2015 2015].
73. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND. 2009. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Fallzahlen Multiples Myelom, 2009* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 09.03.2015 2015].
 74. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND. 2010. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Fallzahlen Multiples Myelom, 2010* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 09.03.2015 2015].
 75. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND. 2011. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Fallzahlen Multiples Myelom, 2011* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 09.03.2015 2015].
 76. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND. 2012. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Fallzahlen Multiples Myelom, 2012* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 26.08.2015 2015].
 77. MOHTY, B., EL-CHEIKH, J., YAKOUB-AGHA, I., AVET-LOISEAU, H., MOREAU, P. & MOHTY, M. 2011. *Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. Leukemia, 26, 73-85.*
 78. MOLS, F., OERLEMANS, S., VOS, A. H., KOSTER, A., VERELST, S., SONNEVELD, P. & VAN DE POLL-FRANSE, L. V. 2012. *Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. Eur J Haematol, 89, 311-9.*
 79. MOREAU, P., PYLYPENKO, H., GROSICKI, S., KARAMANESHT, I., LELEU, X., GRISHUNINA, M., REKHTMAN, G., MASLIAK, Z., ROBAK, T., SHUBINA, A., ARNULF, B., KROPFF, M., CAVET, J., ESSELTINE, D. L., FENG, H., GIRGIS, S., VAN DE VELDE, H., DERAEDT, W. & HAROUSSEAU, J. L. 2011. *Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol, 12, 431-40.*
 80. MORGAN, G. J., WALKER, B. A. & DAVIES, F. E. 2012. *The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer, 12, 335-48.*
 81. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK® 2013. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), 1.2013.*
 82. NAUMANN-WINTER, F., GREB, A., BORCHMANN, P., BOHLIUS, J., ENGERT, A. & SCHNELL, R. 2012. *First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. Cochrane Database Syst Rev, 10, CD004626.*

83. NOONAN, K. & BORRELLO, I. 2011. *The immune microenvironment of myeloma. Cancer Microenviron*, 4, 313-23.
84. NOONAN, K., MARCHIONNI, L., ANDERSON, J., PARDOLL, D., ROODMAN, G. D. & BORRELLO, I. 2010. *A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. Blood*, 116, 3554-63.
85. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. *Multiple myeloma. N Engl J Med*, 364, 1046-60.
86. PALUMBO, A., BRINGHEN, S., LUDWIG, H., DIMOPOULOS, M. A., BLADE, J., MATEOS, M. V., ROSINOL, L., BOCCADORO, M., CAVO, M., LOKHORST, H., ZWEEGMAN, S., TERPOS, E., DAVIES, F., DRIESSEN, C., GIMSING, P., GRAMATZKI, M., HAJEK, R., JOHNSEN, H. E., LEAL DA COSTA, F., SEZER, O., SPENCER, A., BEKSAC, M., MORGAN, G., EINSELE, H., SAN MIGUEL, J. F. & SONNEVELD, P. 2011. *Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood*, 118, 4519-29.
87. PALUMBO, A., SEZER, O., KYLE, R., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R. Z., MOREAU, P., NIESVIZKY, R., MORGAN, G., COMENZO, R., SONNEVELD, P., KUMAR, S., HAJEK, R., GIRALT, S., BRINGHEN, S., ANDERSON, K. C., RICHARDSON, P. G., CAVO, M., DAVIES, F., BLADE, J., EINSELE, H., DIMOPOULOS, M. A., SPENCER, A., DISPENZIERI, A., REIMAN, T., SHIMIZU, K., LEE, J. H., ATTAL, M., BOCCADORO, M., MATEOS, M., CHEN, W., LUDWIG, H., JOSHUA, D., CHIM, J., HUNGRIA, V., TURESSON, I., DURIE, B. G., LONIAL, S. & IMWG 2009. *International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Leukemia*, 23, 1716-30.
88. RAAB, M. S. & GOLDSCHMIDT, H. 2010. *Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms. Arzneimitteltherapie*, 305-16.
89. RAJKUMAR, S. V. 2003. *Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. Semin Hematol*, 40, 17-22.
90. RAJKUMAR, S. V. 2005. *MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 340-5.
91. RAJKUMAR, S. V. 2012. *Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol*, 87, 78-88.
92. RAJKUMAR, S. V., DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., BLADE, J., MERLINI, G., MATEOS, M.-V., KUMAR, S., HILLEGASS, J., KASTRITIS, E., RICHARDSON, P., LANDGREN, O., PAIVA, B., DISPENZIERI, A., WEISS, B., LELEU, X., ZWEEGMAN, S., LONIAL, S., ROSINOL, L., ZAMAGNI, E., JAGANNATH, S., SEZER, O., KRISTINSSON, S. Y., CAERS, J., USMANI, S. Z., LAHUERTA, J. J., JOHNSEN, H. E., BEKSAC, M., CAVO, M., GOLDSCHMIDT, H., TERPOS, E., KYLE, R. A., ANDERSON, K. C., DURIE, B. G. M. & MIGUEL, J. F. S. 2014. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology*, 15, e538-e548.
93. REECE, D. E. 2011. *Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 197-204.
94. RICCARDI, A., GOBBI, P. G., UCCI, G., BERTOLONI, D., LUONI, R., RUTIGLIANO, L. & ASCARI, E. 1991. *Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur J Cancer*, 27, 1401-5.

95. RICHARDSON, P., SONNEVELD, P., SCHUSTER, M. W., IRWIN, D., STADTMAUER, E. A., FACON, T., HAROUSSEAU, J. L., BEN-YEHUDA, D., LONIAL, S., GOLDSCHMIDT, H., REECE, D., SAN MIGUEL, J., BLADE, J., BOCCADORO, M., CAVENAGH, J., DALTON, W. S., BORAL, A. L., ESSELTINE, D. L., PORTER, J. B., SCHENKEIN, D. & ANDERSON, K. 2005. *Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma*. *New England Journal of Medicine*, 352, 2487-98.
96. RICHARDSON, P. G., DELFORGE, M., BEKSAC, M., WEN, P., JONGEN, J. L., SEZER, O., TERPOS, E., MUNSHI, N., PALUMBO, A., RAJKUMAR, S. V., HAROUSSEAU, J. L., MOREAU, P., AVET-LOISEAU, H., LEE, J. H., CAVO, M., MERLINI, G., VOORHEES, P., CHNG, W. J., MAZUMDER, A., USMANI, S., EINSELE, H., COMENZO, R., ORLOWSKI, R., VESOLE, D., LAHUERTA, J. J., NIESVIZKY, R., SIEGEL, D., MATEOS, M. V., DIMOPOULOS, M., LONIAL, S., JAGANNATH, S., BLADE, J., MIGUEL, J. S., MORGAN, G., ANDERSON, K. C., DURIE, B. G. & SONNEVELD, P. 2011. *Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma*. *Leukemia*, 26, 595-608.
97. RICHARDSON, P. G., SIEGEL, D. S., VIJ, R., HOFMEISTER, C. C., BAZ, R., JAGANNATH, S., CHEN, C., LONIAL, S., JAKUBOWIAK, A., BAHLLIS, N., SONG, K., BELCH, A., RAJE, N., SHUSTIK, C., LENTZSCH, S., LACY, M., MIKHAEL, J., MATOUS, J., VESOLE, D., CHEN, M., ZAKI, M. H., JACQUES, C., YU, Z. & ANDERSON, K. C. 2014. *Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study*. *Blood*, 123, 1826-32.
98. ROBERT KOCH-INSTITUT 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010*, Berlin, Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
99. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015a. *Inzidenzzahlen, 1999-2011* [Online]. Berlin. [Accessed 26.08.2015 2015].
100. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015b. *Inzidenzzahlen, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, 1999-2011* [Online]. Berlin. [Accessed 01.09.2015 2015].
101. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015c. *Prävalenzzahlen, 2004-2011* [Online]. Berlin. [Accessed 26.08.2015 2015].
102. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015d. *Prävalenzzahlen, 2004-2011. Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland* [Online]. Berlin. [Accessed 01.09.2015 2015].
103. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015e. *Überlebensraten, 2009-2010* [Online]. Berlin. [Accessed 10.09.2015 2015].
104. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., ALEGRE, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., BELCH, A., PALUMBO, A., SCHEY, S., SONNEVELD, P., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. 2013a. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 14, 1055-1066.
105. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., SONG, K. & DELFORGE, M. 2013b. *Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs*

- High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ASH 2013 Abstract 686. Blood, 122.*
106. SAN MIGUEL, J. F., SCHLAG, R., KHUAGEVA, N. K., DIMOPOULOS, M. A., SHPILBERG, O., KROPFF, M., SPICKA, I., PETRUCCI, M. T., PALUMBO, A., SAMOILOVA, O. S., DMOSZYNSKA, A., ABDULKADYROV, K. M., SCHOTS, R., JIANG, B., MATEOS, M. V., ANDERSON, K. C., ESSELTINE, D. L., LIU, K., CAKANA, A., VAN DE VELDE, H. & RICHARDSON, P. G. 2008. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 359, 906-17.
107. SCHEY, S. & RAMASAMY, K. 2011. Pomalidomide therapy for myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*, 20, 691-700.
108. SCHMIDMAIER, R., BASSERMANN, F. & LAMERZ, R. 2012. Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
109. SCHUTT, P., BRANDHORST, D., STELLBERG, W., POSER, M., EBELING, P., MULLER, S., BUTTKEREIT, U., OPALKA, B., LINDEMANN, M., GROSSE-WILDE, H., SEEBER, S., MORITZ, T. & NOWROUSIAN, M. R. 2006. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma*, 47, 1570-82.
110. SCHWARZER, A. F., S.; KÖNIGSMANN, M.; SCHNELL, R.; REEB, M.; HEITS, F.; TIRIER, C.; PRANGE-KREX, G.; KNAUF, W.; BACHINGER, A.; WEILIGMANN, C.; HOPPE, G.; GLASMACHER, A.; SCHMIDT, B.,. 2014. Behandlung von Patienten mit Rezidiviertem/Refraktärem Multiplen Myelom mit Lenalidomid/Dexamethason unter Praxisbedingungen. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 10.-14.10.2014 2014 Hamburg.
111. SHORT, K. D., RAJKUMAR, S. V., LARSON, D., BUADI, F., HAYMAN, S., DISPENZIARI, A., GERTZ, M., KUMAR, S., MIKHAEL, J., ROY, V., KYLE, R. A. & LACY, M. Q. 2011. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*, 25, 906-8.
112. SIROHI, B. & POWLES, R. 2004. Multiple myeloma. *The Lancet*, 363, 875-887.
113. STADTMAUER, E. A., WEBER, D. M., NIESVIZKY, R., BELCH, A., PRINCE, M. H., SAN MIGUEL, J. F., FACON, T., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & DIMOPOULOS, M. A. 2009. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 82, 426-32.
114. STATISTISCHES BUNDESAMT 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Erschienen am 28. April 2015 ed.
115. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS) 2015. Zahlen & Fakten Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
116. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
117. STRINGER, S., BASNAYAKE, K., HUTCHISON, C. & COCKWELL, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011, 493697.

118. WEBER, D. M., CHEN, C., NIESVIZKY, R., WANG, M., BELCH, A., STADTMAUER, E. A., SIEGEL, D., BORRELLO, I., RAJKUMAR, S. V., CHANAN-KHAN, A. A., LONIAL, S., YU, Z., PATIN, J., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med*, 357, 2133-42.
119. WEISEL, K. 2013. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone may be new standard for MM [Online]. Chicago: Oncology Practice Digital Network. Available: [http://www.oncologypractice.com/index.php?id=4892&type=98&tx_ttnews\[tt_news\]=213126&cHash=da03e20e36](http://www.oncologypractice.com/index.php?id=4892&type=98&tx_ttnews[tt_news]=213126&cHash=da03e20e36) [Accessed 13.05.2015 2015].*
120. WISLOFF, F., ANDERSEN, P., ANDERSSON, T. R., BRANDT, E., EIKA, C., FJAESTAD, K., LY, B., LOVASEN, K., STROM, B. R. & TJONNFJORD, G. E. 1991. *Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I. Eur J Haematol*, 47, 333-7.

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 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 werden die Jahrestherapiekosten einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID[®]) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) und den vom G-BA festgelegten zielgerichteten Therapien für das Anwendungsgebiet „rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben“ anhand von Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl Behandlungstage pro Jahr und der Behandlungsdauer, sowie zum Ressourcenverbrauch insgesamt und in Form einer *Defined Daily Dosage* (DDD) dargestellt (siehe Abschnitt 3.3.1 und Abschnitt 3.3.2). Ressourcenverbräuche und Kosten für Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden ermittelt und als Jahrestherapiekosten berechnet (vgl. Abschnitt 3.3.3 bis Abschnitt 3.3.5).

Gemäß Abschnitt 3.1 werden in Anlehnung an die Definition des G-BA sowohl zugelassene zielgerichtete Therapien (Patientengruppe A) als auch Best Supportive Care für Patienten der Gruppe B, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, berücksichtigt.

Zu Best Supportive Care als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie (Patientengruppe B) sei einleitend angemerkt, dass dessen Inanspruchnahme patientenindividuell ausfällt und eine Quantifizierung von Arzneimitteln und zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne von Ressourcenverbräuchen und Jahresdurchschnittskosten *de facto* somit nicht möglich ist. Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Die Bandbreite an Best Supportive Care-Maßnahmen ist hierbei groß und reicht von Wachstumsfaktoren (G-CSF), über Erythrozytentransfusionen, Schmerzmittel und Bisphosphonate bis hin zu Antibiotika zur Infektionsprophylaxe. Zusammenfassend geht es bei Best Supportive Care-Maßnahmen um die Linderung der Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom, um die Stabilisierung eines bereits schlechten Allgemeinzustands und um den Erhalt der Lebensqualität der Patienten.

Zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie sind laut Definition von Patientengruppe A folgende Wirkstoffe zugelassen, die als eine patientenindividuelle, zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet infrage kommen:

- Dexamethason
- Lenalidomid
- Bortezomib
- pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Doxorubicin
- Vincristin
- Cyclophosphamid
- Prednison
- Prednisolon
- Melphalan
- Interferon alfa-2b
- Carmustin

Prednisolon (Decortin[®] H) sowie auch Prednison (Decortin[®]) wurden vom G-BA als mögliche zielgerichtete Therapien aufgeführt. Prednisolon (Decortin[®] H) ist ein aktiver Metabolit des Prednison (Decortin[®]) bzw. Prednison somit eine metabolische Vorstufe des Prednisolon. Beide können hinsichtlich anti-inflammatorischer, gluko- und mineralokortikoider Wirkung als äquivalent angesehen werden (Imfeld P, 2014). Prednison (Decortin[®]) und Prednisolon (Decortin[®] H) sind somit, mit Ausnahme von Patienten mit Leberfunktionsstörungen, untereinander substituierbar. Prednisolon (Decortin[®] H) ist jedoch, wie oben beschrieben, unabhängig von der Leberfunktion, auf eine breitere Patientengruppe anwendbar. Zugleich ist in der Lauer-Taxe festzustellen, dass es sich bei Prednisolon (Decortin[®] H) um den kostengünstigeren Wirkstoff handelt, so dass Prednison (Decortin[®]) in den nachfolgenden Kostenrechnungen unberücksichtigt bleibt und lediglich Prednisolon (Decortin[®] H) berücksichtigt wird.

Carmustin (Carmubris[®]) ist zwar zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen, ist aber seit Februar 2014 außer Vertrieb und kann daher nicht berücksichtigt werden (LAUERFISCHER GmbH, 2015s). Aus diesem Grund entfallen auch alle Chemotherapiekombinationen, bei denen Carmustin einen Bestandteil bildet, so z. B. VBAMDex und VCMBP (Aspen Pharma Trading Limited, 2014).

Zu Beginn dieses Kapitels sei einleitend noch einmal auf die Angaben in Abschnitt 3.1 sowie auf den Umstand hingewiesen, dass laut Ansicht der Celgene GmbH keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Pomalidomid (IMNOVID[®]) im Anwendungsgebiet infrage kommt. Zudem ist trotz Zulassung aller oben genannten Arzneimittel lediglich für Dexamethason-Monotherapie das Kriterium der Evidenz auf Basis von Standards der evidenzbasierten Medizin hinreichend erfüllt. Dennoch werden nachfolgend die Jahrestherapiekosten aller oben genannten Arzneimittel bzw. möglicher Therapiekombinationen, gemäß Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen ausgewiesen.

In Abschnitt 3.3.6 werden die zu erwartenden Versorgungsanteile für Pomalidomid (IMNOVID[®]) im ambulanten Versorgungsbereich beschrieben.

Da die Zielpopulation den relevanten Patientengruppen A und B mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht, wird in den nachfolgenden Abschnitten keine Unterscheidung hierzu vorgenommen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 | | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Initialdosis 4 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | 21 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID®) | | 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten ≤75 Jahre) 20 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten >75 Jahre) | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | 4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) als Monotherapie | Palliativtherapie maligner Tumoren. | 40 mg oral an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten ≤75 Jahre) 20 mg oral an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten >75 Jahre) | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | 12 |
| Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | 25 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | 21 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) | | 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | Zyklus 1-4: 12 ab Zyklus 5: 4 |

| 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) |
|---|---|--|--|---|
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 1,3 mg/m² KOF i. v. 2 x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus. Es wird empfohlen, Patienten 2 Zyklen lang mit Velcade® zu behandeln, nachdem ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit Velcade® zu behandeln. | 10,0 Zyklen à 3 Wochen | 4 |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 1,3 mg/m² KOF i. v. 2 x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus. | 8,0 Zyklen à 3 Wochen | 4 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus. Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten. | 8,0 Zyklen à 3 Wochen | 8 |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen | 1,3 mg/m² KOF i. v. 2 x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus. | 17,4 Zyklen à 3 Wochen | 4 |

| 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) |
|---|---|---|--|---|
| pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 30 mg/m² KOF i. v. an Tag 4 eines 21-Tage-Zyklus. Solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen, können bis zu 8 Behandlungszyklen in dieser Kombination angewendet werden. Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, können mit der Behandlung für mindestens 2 Behandlungszyklen nach dem ersten Nachweis des vollständigen Ansprechens weiter behandelt werden, auch wenn dies eine Behandlung von mehr als 8 Behandlungszyklen erfordert. | 17,4 Zyklen à 3 Wochen | 1 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | 60-75 mg/m² KOF i. v. als Einzeldosis oder als geteilte Dosen an 2-3 aufeinanderfolgenden Tagen, die intravenös in 21-tägigen Intervallen verabreicht werden. Die maximale Gesamtdosis von 450-550 mg/m ² Körperoberfläche sollte nicht überschritten werden. | 7,3 – 7,5 Zyklen à 3 Wochen | 1 (nachfolgend Einzeldosis angenommen) |
| Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®) als Monotherapie | Behandlung von Multiplem Myelom | 1,4 mg/m² KOF i. v. (höchstens 2 mg/m ²) einmal wöchentlich. | 52,0 à 1 Woche | 1 |
| Cyclophosphamid (Endoxan®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) | Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednisolon) | 1.000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1; Wiederholung alle 3 Wochen | 17,4 Zyklen à 3 Wochen | 1 |
| Prednisolon (Decortin® H) in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan®) | | 2 mg/kg oral, Tag 1-4; Wiederholung alle 3 Wochen | 17,4 Zyklen à 3 Wochen | 4 |

| 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) |
|---|--|---|--|---|
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP, vierwöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | 15 mg/m² KOF i. v. am Tag 1 je 28-Tage-Zyklus | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | 1 |
| | | 2 mg/kg oral, Tag 1-4 je 28-Tage-Zyklus | 13,0 Zyklen à 4 Wochen | 4 |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP, sechswöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | 15 mg/m² KOF i. v. am Tag 1 je 42-Tage-Zyklus | 8,7 Zyklen à 6 Wochen | 1 |
| | | 2 mg/kg oral, Tag 1-4 je 42-Tage-Zyklus | 8,7 Zyklen à 6 Wochen | 4 |
| Interferon alfa-2b (IntronA®) | Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %-ige Reduktion des Myelom-Proteins). | 3 Millionen I.E./m² s. c. 3x pro Woche (jeden 2. Tag) | 156 | 1 |
| Best Supportive Care | Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. | patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht quantifizierbar | | |
| <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> | | | | |

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

In Tabelle 3-19 ist der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr sowie die Dauer der Behandlung mit Pomalidomid+Dexamethason und weiteren vom G-BA genannten zielgerichteten Therapien sowie Best Supportive Care in der Indikation „rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben“ dargestellt.

Die Angaben stammen jeweils aus den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe. Im Fall verbleibender Unsicherheiten bei einzelnen Angaben innerhalb der Fachinformationen wurde die fachkundige Meinung eines niedergelassenen Hämatologen eingeholt. Wo dies der Fall war, befinden sich einzelne Anmerkungen im nachfolgenden Text.

Im Folgenden werden die Angaben aus der oben stehenden Tabelle näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Pomalidomid (IMNOVID[®])

Die empfohlene Initialdosis von Pomalidomid (IMNOVID[®]) beträgt 4 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-21 eines sich wiederholenden 28-Tage-Zyklus (Celgene Europe Limited, 2015b). Je 28-Tage-Zyklus ergibt die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres mit 28-Tage-Zyklen eine jährliche Anzahl von 13,04 Zyklen. In Tabelle 3-19 sowie nachfolgenden Kostenberechnungen wird die niedrige zweite Nachkommastelle nicht berücksichtigt und kaufmännisch auf 13 Zyklen gerundet.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die empfohlene Initialdosis von Dexamethason beträgt auf Basis altersadjustierter Vorgaben bei Patienten ≤ 75 Jahren 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 je 28-Tage-Zyklus sowie bei Patienten > 75 Jahren 20 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 je 28-Tage-Zyklus. Dexamethason (Dexa-CT[®]) wird als Kombinationstherapie analog zu Pomalidomid (IMNOVID[®]) pro Jahr an 13 Zyklen à 28 Tagen gegeben (Celgene Europe Limited, 2015b).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Die Dosierung von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie unterscheidet sich von der Dosierung von Dexamethason (Dexa-CT[®]) in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID[®]). Gemäß der Fachinformation von Dexamethason (Dexa-CT[®]) beträgt die empfohlene Dosis im Rahmen der Palliativtherapie maligner Tumore initial 8-16 mg/Tag, bei länger dauernder Therapie 4-12 mg/Tag (AbZ-Pharma GmbH, 2013). Pro Jahr ergibt sich somit für die Anwendung von Dexamethason (Dexa-CT[®]) eine breite Spanne von 4-16 mg/Tag. Bei 365 Tagen im Jahr resultiert hieraus eine Spanne von **1.460-5.840 mg**.

In einem zweiten Schritt gilt es, die Angaben aus der Dexamethason Fachinformation für eine onkologische Behandlung im Allgemeinen zum Anwendungsgebiet Multiples Myelom im Besonderen in Bezug zu setzen.

In der Zulassungsstudie MM-003 wurde Dexamethason als Monotherapie im Vergleichsarm mit folgender Dosierung verabreicht:

- Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus
- Patienten > 75 Jahre: 20 mg einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus

Innerhalb eines 28-Tage-Zyklus ergeben sich hieraus folgende Dosierungen:

- Patienten ≤ 75 Jahre: $12 \times 40 \text{ mg} = 480 \text{ mg/Zyklus}$
- Patienten > 75 Jahre: $12 \times 20 \text{ mg} = 240 \text{ mg/Zyklus}$

Aus den Angaben zu Beginn von Abschnitt 3.2.3 ergibt sich aus der Prävalenz des Jahres 2011 für Pomalidomid (IMNOVID[®]) folgende Altersverteilung:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: $(445+1.553+3.294+6.013) / 18.478 = 61,2 \%$ und
- für Patienten > 75 Jahre: $7.173 / 18.479 = 38,8 \%$.

Somit ergibt sich, bezogen auf den Bedarf an Dexamethason innerhalb eines Behandlungszyklus ein gewichteter Mittelwert in Höhe von:

$$61,2 \% \times 480 \text{ mg/Zyklus} + 38,8 \% \times 240 \text{ mg/Zyklus} = 386,9 \text{ mg/Zyklus}$$

Im Hinblick auf eine Einnahme an gerundet 13 Zyklen im Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf an Dexamethason von $386,9 \text{ mg} \times 13 \text{ Zyklen} = \mathbf{5.029 \text{ mg}}$.

Der errechnete durchschnittliche jährliche Bedarf an Dexamethason liegt somit innerhalb der ausgewiesenen Spanne der Dexamethason Fachinformation (1.460-5.840 mg).

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Lenalidomid (Revlimid[®])

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-21 eines sich wiederholenden 28-Tage-Zyklus . Pro Jahr entspricht dies, analog zu den oben angeführten Berechnungen für Pomalidomid (IMNOVID[®]) gerundet 13 Behandlungszyklen, in denen Lenalidomid (Revlimid[®]) jeweils an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus gegeben wird.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die empfohlene Dosis Dexamethason (Dexa-CT[®]) beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten vier Zyklen, und anschließend 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus (Celgene Europe Limited, 2015c). Gerundet entspricht dies analog den Angaben für Lenalidomid (Revlimid[®]) 13,0 Zyklen à 28 Tage. In den nachfolgenden Berechnungen wird daher im Kontext der Begleitmedikation Dexamethason (Dexa-CT[®]) zwischen den ersten vier Zyklen mit jeweils 12 Behandlungstagen und den darauf folgenden neun Zyklen mit jeweils vier Behandlungstagen unterschieden.

Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie

Die Dosierung von Velcade[®] erfolgt in Form von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse oder als subkutane Injektion zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Laut Aussage eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen handelt es sich auch nach Zulassung von subkutanem Bortezomib (Velcade[®]) bei intravenösem Bortezomib (Velcade[®]) um eine in Deutschland weit verbreitete Form der Behandlung. Im Hinblick auf Ressourcenverbräuche und Arzneimittelkosten ergeben sich zudem keine Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen intravenös und subkutan, so dass nachfolgend mit intravenösem Bortezomib (Velcade[®]) gerechnet wird. Gleiches gilt in den folgenden Abschnitten auch für Bortezomib (Velcade[®]) als Kombinationstherapie, sowohl mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) als auch mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]).

Bei nicht vollständiger Krankheitsremission empfiehlt die Fachinformation, insgesamt acht Behandlungszyklen lang mit Bortezomib (Velcade[®]) zu behandeln. Im Fall eines vollständigen Ansprechens lautet die Empfehlung der Fachinformation, Patienten maximal zwei Zyklen lang mit Bortezomib (Velcade[®]) weiterzubehandeln (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Daraus ergeben sich maximal 10,0 Zyklen im Jahr.

Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Die Dosierung von Velcade[®] erfolgt in Form von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse oder als subkutane Injektion zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Auch hier wird nachfolgend von einer intravenösen Behandlung ausgegangen. Die Behandlungsdauer von Bortezomib (Velcade[®]) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) ist laut Fachinformation auf insgesamt acht Zyklen begrenzt. Demnach heißt es: „Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Daraus ergeben sich maximal 8 Zyklen im Jahr.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Dexamethason 20 mg wird oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines Bortezomib- (Velcade[®]-)Behandlungszyklus eingenommen (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Gemäß oben stehenden Angaben zu Bortezomib (Velcade[®]) kann auch Dexamethason (Dexa-CT[®]) an maximal 8,0 Zyklen gegeben werden.

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Die Dosierung von Velcade[®] erfolgt in Form von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse oder als subkutane Injektion zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Auch hier wird nachfolgend von einer intravenösen Behandlung ausgegangen.

Anders als für die Bortezomib- (Velcade[®]-)Monotherapie und die Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]), gibt es für die Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) keine Beschränkung in der Behandlungsdauer (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Je 21-Tage-Zyklus ergibt die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres mit 21 Zyklus-Tagen eine jährliche Anzahl von 17,38 Zyklen. In Tabelle 3-19 sowie nachfolgenden Kostenberechnungen wird kaufmännisch auf eine Nachkommastelle und somit auf 17,4 Zyklen gerundet.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) wird in einer Dosis von 30 mg/m² an Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion appliziert. Das Bortezomib-Behandlungsschema besteht aus der Gabe von 1,3 mg/m² alle drei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 (Janssen-Cilag International NV, 2015a). Nachfolgend wird analog zu Bortezomib mit einer Behandlungsdauer von 17,4 Zyklen à drei Wochen gerechnet.

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) als Monotherapie

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) wird laut Fachinformation in einer Dosis von 60-75 mg/m² KOF i. v. alle drei Wochen empfohlen. Gleichzeitig darf die maximale Gesamtdosis von 450-550 mg/m² KOF jedoch nicht überschritten werden. Gemäß Fachinformation besteht pro Gabe von Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) die alternative Möglichkeit einer Gabe als Einzeldosis oder als geteilte Dosen an 2-3 aufeinanderfolgenden Tagen (TEVA GmbH, 2014a). Laut Aussage eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen wird Doxorubicin überwiegend als Einzeldosis verabreicht. Nachfolgend wird bei der Ausweisung der Kosten von Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) als Monotherapie somit die Gabe als Einzeldosis berücksichtigt.

Aus den Angaben der Fachinformation zur Einzeldosierung sowie der maximal erlaubten kumulativen Dosierung ergibt sich zudem, je nach Berücksichtigung der ausgewiesenen Unter- und Obergrenzen und bei Teilung der maximal erlaubten kumulativen Dosis durch die jeweilige Einzeldosis, eine maximale Behandlungsdauer in Höhe von $550 \text{ mg/m}^2/75 \text{ mg/m}^2 = 7,3$ Zyklen bzw. $450 \text{ mg/m}^2/60 \text{ mg/m}^2 = 7,5$ Zyklen à 21 Tage. Aus diesem Grund ist eine Behandlung mit Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) über ein gesamtes Jahr laut Fachinformation nicht möglich und ist damit auf 7,3 bzw. 7,5 dreiwöchige Zyklen begrenzt.

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) als Monotherapie

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) wird in einer Dosis von $1,4 \text{ mg/m}^2$ (höchstens 2 mg/m^2) als Infusion einmal wöchentlich verabreicht (TEVA GmbH, 2014b). Innerhalb eines Jahres wird Vincristin-Monotherapie somit an 52 Zyklen verabreicht. Es wird nachfolgend mit einer Dosisangabe von $1,4 \text{ mg/m}^2$ pro Woche gerechnet.

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

Cyclophosphamid (Endoxan[®])

Cyclophosphamid (Endoxan[®]) wird in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) in einer Dosis von 1.000 mg/m^2 KOF i. v. an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus gegeben (Baxter Oncology GmbH, 2015). Innerhalb eines Jahres wird Cyclophosphamid (Endoxan[®]) an gerundet 17,4 Behandlungszyklen verabreicht.

Prednisolon (Decortin[®] H)

Prednisolon (Decortin[®] H) wird laut Fachinformation in einer Dosis von 2 mg/kg oral an den Tagen 1-4 eines jeweiligen Behandlungszyklus gegeben. Diese Angaben beziehen sich nicht explizit auf eine Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]), sondern auf eine Kombination mit Melphalan (Alkeran[®]) (sog. Alexanian-Protokoll) (Merck Serono GmbH, 2014). Nach Rücksprache mit dem bereits erwähnten, niedergelassenen Hämatologen wurde Celgene an dieser Stelle empfohlen, sich bei der Dosierung von Prednisolon (Decortin[®] H) an den Angaben aus der Fachinformation zu orientieren, da dies prinzipiell auch auf die Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) übertragen werden könne. Demnach beträgt die Dosisempfehlung für Prednisolon (Decortin[®] H) 2 mg/kg oral an den Tagen 1-4 eines jeweiligen Behandlungszyklus à 21 Tage. Innerhalb eines Jahres wird Prednisolon (Decortin[®] H) analog zu Cyclophosphamid (Endoxan[®]) an gerundet 17,4 Behandlungszyklen verabreicht.

Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

Sowohl in der Fachinformation von Melphalan (Alkeran[®]) als auch in der Fachinformation von Prednisolon (Decortin[®] H) ist das MP-Schema (sog. Alexanian-Schema) aufgeführt (Aspen Pharma Trading Limited, 2014, Merck Serono GmbH, 2014). Dieses Therapieschema wird nachfolgend eingehender diskutiert.

Eine alleinige Hochdosistherapie entspricht dem Induktionsschema vor einer Stammzelltransplantation und ist für das vorliegende Anwendungsgebiet rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom nicht relevant (Aspen Pharma Trading Limited, 2014).

Melphalan (Alkeran®)

Melphalan (Alkeran®) wird in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) in einer Dosis von 15 mg/m² Körperoberfläche als i. v.-Bolus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus gegeben. Je Behandlungszyklus wird Melphalan (Alkeran®) somit jeweils einmal verabreicht. Die Dauer eines Behandlungszyklus beträgt vier bis sechs Wochen, so dass nachfolgend mittels unterschiedlicher Szenarien gerechnet wird (Aspen Pharma Trading Limited, 2014).

Innerhalb eines Jahres wird Melphalan (Alkeran®) zwischen 8,7 Behandlungszyklen à sechs Wochen und 13,0 Behandlungszyklen à vier Wochen verabreicht.

Prednisolon (Decortin® H)

Prednisolon (Decortin® H) wird in Kombination mit Melphalan (Alkeran®) in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht oral an den Tagen 1-4 eines jeden Behandlungszyklus verabreicht und wird somit jeweils viermal innerhalb eines vier- bis sechswöchigen Behandlungszykluses gegeben (Merck Serono GmbH, 2014).

Die Anzahl Behandlungszyklen über einen Zeitraum von einem Jahr ist mit den Angaben für Melphalan (Alkeran®) gleichzusetzen. Diese entsprechen zwischen 8,7 Behandlungszyklen à sechs Wochen und 13,0 Behandlungszyklen à vier Wochen (Aspen Pharma Trading Limited, 2014, Merck Serono GmbH, 2014).

Interferon alfa-2b als Monotherapie

Interferon alfa-2b (IntronA®) wird bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %-ige Reduktion des Myelomproteins) mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m² subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013). Nach Rücksprache mit dem bereits erwähnten, niedergelassenen Hämatologen wurde Celgene an dieser Stelle empfohlen, als Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr dreimal pro Woche = 156 Tage pro Jahr heranzuziehen.

Best Supportive Care

Wie zu Beginn von Abschnitt 3.3 angemerkt, fällt die Inanspruchnahme von Best Supportive Care patientenindividuell aus. Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist.

Eine Quantifizierung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Therapien im Sinne von Ressourcenverbräuchen und Jahresdurchschnittskosten ist *de facto* somit nicht möglich, da

die Bandbreite an Best Supportive Care-Maßnahmen sehr groß ist (Wachstumsfaktoren (G-CSF), Erythrozytentransfusionen, Schmerzmittel, Bisphosphonate, Antibiotika und Infektionsprophylaxe). Da die Behandlung von Best Supportive Care-Patienten patientenindividuell unterschiedlich und keinem speziellen Arzneimittelverbrauch zuzuordnen ist, erfolgen in Tabelle 3-19 keine näheren Angaben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Initialdosis 4 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus | 273 (21 Tage à 13,0 Zyklen) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID®) | | 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten ≤75 Jahre) 20 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten >75 Jahre) | 52 (4 Tage à 13,0 Zyklen) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) als Monotherapie | Palliativtherapie maligner Tumoren. | 40 mg oral an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten ≤75 Jahre) 20 mg oral an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten >75 Jahre) | 156 (12 Tage à 13,0 Zyklen) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|
| Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | 25 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus | 273 (21 Tage à 13,0 Zyklen) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) | | 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen, und anschließend 40 mg 1 x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus | 84 (12 Tage à 4,0 Zyklen; 4 Tage à 9,0 Zyklen) |
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 1,3 mg/m² KOF i. v. 2 x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus. Es wird empfohlen, Patienten 2 Zyklen lang mit Velcade® zu behandeln, nachdem ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit Velcade® zu behandeln. | 40 (4 Tage à 10,0 Zyklen) |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 1,3 mg/m² KOF i. v. 2 x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus. | 32 (4 Tage à 8,0 Zyklen) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus. Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten. | 64 (8 Tage à 8,0 Zyklen) |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben | 1,3 mg/m² KOF i. v. 2 x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und eines 21-Tage-Zyklus. | 70 (4 Tage à 17,4 Zyklen) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|
| Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 30 mg/m² KOF i. v. an Tag 4 eines 21-Tage-Zyklus. Solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen, können bis zu 8 Behandlungszyklen in dieser Kombination angewendet werden. Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, können mit der Behandlung für mindestens 2 Behandlungszyklen nach dem ersten Nachweis des vollständigen Ansprechens weiter behandelt werden, auch wenn dies eine Behandlung von mehr als 8 Behandlungszyklen erfordert. | 18 (1 Tag à 17,4 Zyklen) |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | 60-75 mg/m² KOF i. v. als Einzeldosis oder als geteilte Dosen an 2–3 aufeinanderfolgenden Tagen, die intravenös in 21-tägigen Intervallen verabreicht werden. Die maximale Gesamtdosis von 450-550 mg/m ² Körperoberfläche sollte nicht überschritten werden. | 7 (1 Tag à 7,3 bzw. 7,5 Zyklen) |
| Vincristin (Vincristinsulfat TEVA®) als Monotherapie | Behandlung von Multiplem Myelom | 1,4 mg/m² KOF i. v. (höchstens 2 mg/m ²) einmal wöchentlich. | 52 (1 Tag à 52,0 Zyklen) |
| Cyclophosphamid (Endoxan®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) | Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednison) | 1.000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1; Wiederholung alle 3 Wochen | 18 (1 Tag à 17,4 Zyklen) |
| Prednisolon (Decortin® H) in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan®) | | 2 mg/kg oral, Tag 1-4; Wiederholung alle 3 Wochen | 72 (4 Tage à 17,4 Zyklen) |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP, vierwöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | 15 mg/m² KOF i. v. am Tag 1 je 28-Tage-Zyklus | 13 (1 Tag à 13,0 Zyklen) |
| | | 2 mg/kg oral, Tag 1-4 je 28-Tage-Zyklus | 52 (4 Tage à 13,0 Zyklen) |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP, sechswöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | 15 mg/m² KOF i. v. am Tag 1 je 42-Tage-Zyklus | 9 (1 Tag à 8,7 Zyklen) |
| | | 2 mg/kg oral, Tag 1-4 je 42-Tage-Zyklus | 36 (4 Tage à 8,7 Zyklen) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|---|--|
| Interferon alfa-2b (IntronA®) | Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %-ige Reduktion des Myelom-Proteins). | 3 Millionen I.E./m² s. c. 3x pro Woche (jeden 2. Tag) | 156 (1 Tag, 3 x pro Woche) |
| Best Supportive Care | Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. | patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht quantifizierbar | |
| <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> | | | |

KOF = Körperoberfläche; KG = Körpergewicht

In Tabelle 3-20 sind die Behandlungstage pro Patient und Jahr dargestellt, die sich aus dem Behandlungsmodus und den hieraus resultierenden Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr (Anzahl Behandlungstage pro Zyklus multipliziert mit der Anzahl Zyklen pro Jahr) ergeben. Die Angaben beziehen sich zum einen auf IMNOVID® und die Begleitmedikation Dexamethason im Anwendungsgebiet des „rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und einem Progress unter der letzten Therapie“, sowie die in Tabelle 3-19 bereits gelisteten und vom G-BA definierten zielgerichteten Therapien bzw. einzelnen hieraus bestehenden Therapiekombinationen.

Die Anzahl Behandlungstage pro Jahr sind der jeweiligen rechtsseitigen Spalte in Tabelle 3-20 zu entnehmen. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Die jährlichen Behandlungstage für Pomalidomid (IMNOVID®) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. einer Behandlung an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus (Celgene Europe Limited, 2015b). In einem Jahr entspricht dies einer Multiplikation von 21 Tagen mit 13,0 Zyklen, d. h. es ergeben sich $21 \times 13,0 = 273$ Behandlungstage pro Jahr.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die Dosierung von Dexamethason als Begleitmedikation zu Pomalidomid (IMNOVID[®]) ist der IMNOVID[®] Fachinformation zu entnehmen. Dies entspricht einer Behandlung an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (Celgene Europe Limited, 2015b). In einem Jahr entspricht dies einer Multiplikation von vier Tagen an 13,0 Zyklen, d. h. es ergeben sich $4 \times 13,0 = 52$ Behandlungstage pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Gemäß den Angaben zu Beginn dieses Abschnitts ist die Dosierung von Dexamethason laut Fachinformation als kontinuierliche tägliche Dosis in Form einer Spanne ausgewiesen (AbZ-Pharma GmbH, 2013). Die jährliche kumulative Dosis von Dexamethason aus Studie MM-003 liegt innerhalb dieser Spanne, so dass sich die Dosierung von Dexamethason laut Angaben aus Studie MM-003 ausweisen lässt. Dies entspricht einer Behandlung an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus. In einem Jahr entspricht dies einer Multiplikation von 12 Tagen an 13,0 Zyklen, d. h. es ergeben sich $12 \times 13,0 = 156$ Tage pro Jahr.

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Lenalidomid (Revlimid[®])

Die jährlichen Behandlungstage für Lenalidomid (Revlimid[®]) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. einer Behandlung an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus (Celgene Europe Limited, 2015c). In einem Jahr entspricht dies einer Multiplikation von 21 Tagen an 13,0 Zyklen, d. h. es ergeben sich $21 \times 13,0 = 273$ Tage pro Jahr.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die jährlichen Behandlungstage für Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation zu Lenalidomid (Revlimid[®]) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Revlimid[®] Fachinformation. Für Zyklen 1-4 entspricht dies einer Behandlung an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 und an den darauf folgenden Zyklen einer Behandlung an den Tagen 1-4 je Zyklus à 28 Tage (Celgene Europe Limited, 2015c). In einem Jahr entspricht dies gemäß folgenden Angaben $48 + 36 = 84$ Behandlungstagen:

- Zyklus 1-4: 12 Tage à 4 Zyklen = 48 Tage
- Zyklus 5-13: 4 Tage à 9 Zyklen = 36 Tage

Bortezomib (Velcade®)**Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie**

Das Therapieschema für Bortezomib (Velcade®) entspricht einer Behandlung an den Tagen 1, 4, 8 und 11 je 21-Tage-Zyklus. Pro Jahr ist eine Gabe von Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie an maximal 10,0 dreiwöchigen Behandlungszyklen möglich (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Dies entspricht $10,0 \times 4 = 40$ Injektionen an 40 Behandlungstagen im Jahr.

Bortezomib (Velcade®)+Dexamethason (Dexa-CT®)Bortezomib (Velcade®)

Das Therapieschema für Bortezomib (Velcade®) entspricht einer Behandlung an den Tagen 1, 4, 8 und 11 je 21-Tage-Zyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Pro Jahr ist eine Gabe von Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) an maximal 8,0 dreiwöchigen Behandlungszyklen möglich (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Dies entspricht $8,0 \times 4 = 32$ Injektionen an 32 Behandlungstagen im Jahr.

Dexamethason (Dexa-CT®)

Die jährlichen Behandlungstage für Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation, d.h. einer Behandlung an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 je 21-Tage-Zyklus. Als maximale Behandlungsdauer ist in Kombination mit Bortezomib zudem eine Dauer von 8,0 Zyklen ausgewiesen (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Dies entspricht $8,0 \times 8 = 64$ Gaben an 64 Behandlungstagen im Jahr.

Bortezomib (Velcade®)+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)Bortezomib (Velcade®)

Das Therapieschema für Bortezomib (Velcade®) entspricht einer Behandlung an den Tagen 1, 4, 8 und 11 je 21-Tage-Zyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Pro Jahr entspricht dies 17,4 dreiwöchigen Zyklen und somit jeweils vier Injektionen in den Zyklen 1-17 sowie zwei weiteren Injektionen im 18. Zyklus. Es ergeben sich hieraus 70 Behandlungstage pro Jahr.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Die jährlichen Behandlungstage für pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) in Kombination mit Bortezomib (Velcade[®]) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. einer Behandlung an Tag 4 je 21-Tage-Zyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015a). Pro Jahr entspricht dies 17,4 dreiwöchigen Zyklen und somit jeweils einer Injektion in den Zyklen 1-17 sowie einer weiteren Injektion im 18. Zyklus. Es ergeben sich hieraus 18 Behandlungstage pro Jahr.

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) als Monotherapie

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) wird auf ein Jahr gesehen an 7,3 - 7,5 Zyklen à 21 Tage gegeben, da die Behandlung eine maximale Gesamtdosis von 450-550 mg/m² nicht überschreiten darf und jeweils pro Behandlungstag 60-75 mg/m² KOF i. v. als Einzeldosis empfohlen werden (TEVA GmbH, 2014a). Ein alternatives Behandlungsschema gegenüber der Einzeldosis sind geteilte Dosen an 2-3 aufeinanderfolgenden Tagen. Laut Rücksprache mit einem niedergelassenen Hämatologen war in der Monotherapie die Verabreichung als Einzeldosis die gängige Praxis. Daraus ergibt sich eine einmalige Gabe von Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) an jeweils einem Tag über 7 aufeinander folgende Zyklen à 21 Tage.

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) als Monotherapie

Die jährlichen Behandlungstage für Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. einer Behandlung an Tag 1 je einwöchigen Zyklus (TEVA GmbH, 2014b). In einem Jahr entspricht dies einer Gabe von Vincristin an insgesamt 52 Tagen pro Jahr.

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

Cyclophosphamid (Endoxan[®])

Die jährlichen Behandlungstage für Cyclophosphamid (Endoxan[®]) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. einer Behandlung an Tag 1 je 21-Tage-Zyklus (Baxter Oncology GmbH, 2015). Pro Jahr entspricht dies 17,4 dreiwöchigen Zyklen und somit jeweils einem Behandlungstag in den Zyklen 1-17 sowie einem weiteren Behandlungstag im 18. Zyklus. Es ergeben sich hieraus 18 Behandlungstage pro Jahr.

Prednisolon (Decortin® H)

Die jährlichen Behandlungstage für Prednisolon (Decortin® H) ergeben sich laut Expertenaussage eines niedergelassenen Hämatologen in Anlehnung an das Alexanian-Schema jeweils an den Tagen 1-4 eines Behandlungszyklus (Merck Serono GmbH, 2014). Da das Behandlungsschema in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan®) aus dreiwöchigen Behandlungszyklen besteht, entspricht dies einer Prednisolon-Gabe an insgesamt 72 Behandlungstagen, nämlich an 4 Tagen in den Zyklen 1-17 sowie 4 weiteren Behandlungstagen im 18. Zyklus (Baxter Oncology GmbH, 2015).

MP-Schema (Melphalan (Alkeran®)+Prednisolon (Decortin® H))

Die Gabe von Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) wird innerhalb einer Spanne eines vierwöchigen Behandlungszyklus bis sechswöchigen Behandlungszyklus empfohlen (Aspen Pharma Trading Limited, 2014).

Melphalan (Alkeran®)

Die jährlichen Behandlungstage für Melphalan (Alkeran®) als Teil des Alexanian-Schemas (MP) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation. Nachfolgend muss hierbei zwischen einem vierwöchigen Behandlungszyklus und einem sechswöchigen Behandlungszyklus unterschieden werden. Melphalan wird jeweils an Tag 1 eines Behandlungszyklus gegeben.

Bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus entspricht dies pro Jahr einer Gabe an insgesamt 13,0 Zyklen, also an 13 Tagen. Bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus entspricht dies pro Jahr einer Gabe an 8,7 Zyklen, also an insgesamt 9 Tagen.

Prednisolon (Decortin® H)

Die jährlichen Behandlungstage für Prednisolon (Decortin® H) als Teil des Alexanian-Schemas (MP) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation. Nachfolgend muss hierbei zwischen einem vierwöchigen Behandlungszyklus und einem sechswöchigen Behandlungszyklus unterschieden werden. Prednisolon wird jeweils an den Tagen 1-4 eines Behandlungszyklus gegeben (Merck Serono GmbH, 2014).

Bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus entspricht dies pro Jahr einer Gabe an vier Tagen à 13,0 Zyklen, also an $4 \times 13 = 52$ Tagen. Bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus entspricht dies pro Jahr einer Gabe an vier Tagen à 8,7 Zyklen, also an $4 \times 9 = 36$ Tagen.

Interferon alfa-2b (IntronA®) als Monotherapie

Die jährlichen Behandlungstage für Interferon alfa-2b (IntronA®) ergeben sich aus den Empfehlungen in der Fachinformation (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013). Seitens des bereits erwähnten fachkundigen niedergelassenen Hämatologen wurde eine Behandlung von jeweils einem Tag an drei Tagen pro Woche als das übliche Behandlungsschema bestätigt. Innerhalb eines Jahres entspricht dies $3 \times 52 = 156$ Tagen (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013).

Best Supportive Care

Analog zu Tabelle 3-19, so werden auch in Tabelle 3-20 keine Angaben zu Best Supportive Care vorgenommen. Wie zu Beginn von Abschnitt 3.3 angemerkt, fällt die Inanspruchnahme von Best Supportive Care patientenindividuell aus. Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Eine Darstellung des Behandlungsmodus und der Anzahl an Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr ist *de facto* somit nicht möglich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | 273 (21 Tage à 13,0 Zyklen) | 4 mg | 1.092,00 mg (DDD: 3,00 mg/Tag) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID®) | | 52 (4 Tage à 13,0 Zyklen) | 40 mg (für Patienten ≤75 Jahre) 20 mg (für Patienten >75 Jahre) altersgewichteter Durchschnitt: | 2.080,00 mg (DDD: 5,71 mg/Tag) 1.040,00 mg (DDD: 2,86 mg/Tag) 1.676,48 mg (DDD: 4,61 mg/Tag) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) als Monotherapie | Palliativtherapie maligner Tumoren. | 156 (12 Tage à 13,0 Zyklen) | 40 mg (für Patienten ≤75 Jahre) 20 mg (für Patienten >75 Jahre) altersgewichteter Durchschnitt: | 6.240,00 mg (DDD: 17,14 mg/Tag) 3.120,00 mg (DDD: 8,57 mg/Tag) 5.029,44 mg (DDD: 13,82 mg/Tag) |
| Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | 273 (21 Tage à 13,0 Zyklen) | 25 mg | 6.825,00 mg (DDD: 18,75 mg/Tag) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) | | 84 (12 Tage à 4,0 Zyklen; 4 Tage à 9,0 Zyklen) | 40 mg | 3.360,00 mg (DDD: 9,23 mg/Tag) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|--|--|
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 40 (4 Tage à 10,0 Zyklen) | 1,3 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 2,46 mg | 98,40 mg (DDD: 0,47 mg/Tag) |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 32 (4 Tage à 8,0 Zyklen) | 1,3 mg /m ² x 1,89 m ² KOF = 2,46 mg | 78,72 mg (DDD: 0,47 mg/Tag) |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | 64 (8 Tage à 8,0 Zyklen) | 20 mg | Tage = 1.280,00 mg (DDD: 7,62 mg/Tag) |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | 70 (4 Tage à 17,4 Zyklen) | 1,3 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 2,46 mg | 172,20 mg (DDD: 0,47 mg/Tag) |
| pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | 18 (1 Tag à 17,4 Zyklen) | 30 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 56,7 mg | 1.020,60 mg (DDD: 2,80 mg/Tag) |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | 7 (1 Tag à 7,3 bzw. 7,5 Zyklen) | 60 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 113,40 mg 75 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 141,75 mg | 793,80 mg (DDD: 5,04 mg/Tag) 992,25 mg (DDD: 6,47 mg/Tag) |
| Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®) als Monotherapie | Behandlung von Multiplem Myelom | 52 (1 Tag à 52,0 Zyklen) | 1,4 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 2,65 mg | 137,80 mg (DDD: 0,38 mg/Tag) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|--|--|---|--|
| Cyclophosphamid (Endoxan®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) | Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednisolon) | 18 (1 Tag à 17,4 Zyklen) | 1.000 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 1.890,00 mg | 34.020,00 mg (DDD: 93,21 mg/Tag) |
| Prednisolon in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan®) | | 72 (4 Tage à 17,4 Zyklen) | 2 mg/kg x 76,3 kg = 152,60 mg | 10.987,20 mg (DDD: 30,10 mg/Tag) |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP, vierwöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | 13 (1 Tag à 13,0 Zyklen) | 15 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 28,35 mg | 368,55 mg (DDD: 1,01 mg/Tag) |
| | | 52 (4 Tage à 13,0 Zyklen) | 2 mg/kg x 76,3 kg = 152,60 mg | 7.935,20 mg (DDD: 21,80 mg/Tag) |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP, sechswöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | 9 (1 Tag à 8,7 Zyklen) | 15 mg/m ² x 1,89 m ² KOF = 28,35 mg | 255,15 mg (DDD: 0,70 mg/Tag) |
| | | 36 (4 Tage à 8,7 Zyklen) | 2 mg/kg x 76,3 kg = 152,60 mg | 5.493,60 mg (DDD: 15,05 mg/Tag) |
| Interferon alfa-2b (IntronA®) | Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %-ige Reduktion des Myelom-Proteins). | 156 (1 Tag, 3x pro Woche) | 3 Mio. I.E./m ² x 1,89 m ² KOF = 5,67 Mio. I.E. | 884,52 Mio. I.E. (DDD: 2,42 Mio. I.E./Tag) |
| Best Supportive Care | Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. | patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht quantifizierbar | | |

In Tabelle 3-21 ist der Jahresdurchschnittsverbrauch sowohl für Pomalidomid (IMNOVID®) und die Begleitmedikation Dexamethason (Dexa-CT®), als auch für die zielgerichteten Therapien bzw. Therapiekombinationen dargestellt, die aus Sicht des G-BA als mögliche ZVTen infrage kommen. Die Angaben werden im Folgenden erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Details zu den Rechenschritten in Tabelle 3-21 sind nachfolgend dargestellt. Die Darstellung der Verbräuche pro Gabe eines Arzneimittels orientiert sich hierbei an den Inhalten der jeweiligen Fachinformation und basiert teilweise auf den beiden gängigen Dosisempfehlungen mg/kg Körpergewicht (KG) und mg/m² Körperoberfläche (KOF). Hierzu wurden standardisierte Maßeinheiten laut „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2013“ (Statistisches Bundesamt, 2014) gewählt. Dieser Publikation zufolge beträgt das durchschnittliche Körpergewicht innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung 76,3 kg. Für die Dosisempfehlung mg/m² KOF wurde die Körperoberfläche gemäß Dubois-Formel ermittelt. Demnach ergibt sich gemäß unten stehender Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,89 m²:

$$\begin{aligned} \text{KOF (in m}^2\text{)} &= 0,007184 \times (\text{Körpergröße in cm})^{(0,725)} \times (\text{Körpergewicht in kg})^{(0,425)} \\ &= 0,007184 \times (1,72 \text{ cm})^{(0,725)} \times (76,3 \text{ kg})^{(0,425)} \\ &= 1,8900366441622 \text{ m}^2 \\ &\sim 1,89 \text{ m}^2 \end{aligned}$$

(siehe (Universitäts-Klinikum Ulm, 2015), mit Eingabe von 76,3 kg Körpergewicht und 1,72 cm durchschnittlicher Körpergröße in der gesamtdeutschen Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2014)).

Bei der Darstellung der Rechenschritte wird im nachfolgenden Text wie folgt vorgegangen:

- **Darstellung des jährlichen Ressourcenverbrauchs je Wirkstoff.** Der jährliche Ressourcenverbrauch je Wirkstoff ergibt sich aus der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr, an welchem das jeweilige Arzneimittel verabreicht wird, multipliziert mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung je Behandlungstag, jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet. Einzelne Berechnungen sind nachfolgend, jeweils für jeden Wirkstoff, dargestellt. Im Fall einer maximalen Behandlungsdauer (bei Bortezomib (Velcade®) sowie Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®)) ist der gesamte Ressourcenverbrauch analog dokumentiert.

- **Berechnung der *Defined Daily Dosage* (DDD).** In einem zweiten Rechenschritt wird die *Defined Daily Dosage* (DDD) für das jeweilige Arzneimittel, entweder als Monotherapie oder als Bestandteil einer Therapiekombination, berechnet. Im Fall von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation von Pomalidomid (IMNOVID[®]) bzw. in der Monotherapie wird gemäß Fachinformation bzw. in Anlehnung an Zulassungsstudie MM-003 für Pomalidomid (IMNOVID[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) zwischen altersspezifischen Dosierungen unterschieden und hieraus ein gesamter, altersgewichteter Mittelwert berechnet.
- Die jeweilige *Defined Daily Dosage* (DDD) bzw. die unterschiedlichen Ergebnisse einzelner DDD werden in einem letzten Schritt jeweils den Angaben in der aktuellen amtlichen deutschen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index, herausgegeben vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), gegenübergestellt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015).

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Pomalidomid (IMNOVID[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Pomalidomid (IMNOVID[®]) errechnet sich wie folgt:

$$273 \text{ Tage} \times 4 \text{ mg} = 1.092,00 \text{ mg}$$

Die oben genannten 273 Tage ergeben sich aus 13,0 Zyklen à 21 Behandlungstagen. Bei einer Behandlungsdauer von 13,0 Zyklen à 28 Tagen ergibt dies einen Zeitraum von 364 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

$$1.092,00 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 3,00 \text{ mg/Tag}$$

Die hier ermittelte DDD in Höhe von 3 mg für IMNOVID[®] entspricht auch den Angaben aus der eingangs erwähnten, amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015).

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation zu Pomalidomid (IMNOVID[®]) errechnet sich wie folgt:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg x 52 Tage = 2.080,00 mg,
- für Patienten > 75 Jahre: 20 mg x 52 Tage = 1.040,00 mg.

Gemäß den Angaben aus Abschnitt 3.2.3 ergibt sich aus der Prävalenz des Jahres 2011 der Diagnosegruppe ICD C90 für Pomalidomid (IMNOVID[®]) näherungsweise folgende Altersverteilung:¹

- für Patienten ≤ 75 Jahre: $(445 + 1.553 + 3.294 + 6.013) / 18.478 = 61,2 \%$
- für Patienten > 75 Jahre: $7.173/18.479 = 38,8 \%$

(siehe (Robert Koch-Institut, 2015b)).

Somit ergibt sich je Dexamethason-Gabe ein gewichteter Mittelwert in Höhe von:

$$61,2 \% \times [40 \text{ mg} \times 4 \text{ Tage} \times 13 \text{ Zyklen}] + 38,8 \% \times [20 \text{ mg} \times 4 \text{ Tage} \times 13 \text{ Zyklen}] =$$

$$61,2 \% \times 2.080,00 \text{ mg} + 38,8 \% \times 1.040,00 \text{ mg} = 1.676,48 \text{ mg}$$

Die oben genannten 52,0 Tage ergeben sich aus 13,0 Zyklen à 4 Tagen. Bei einer Behandlungsdauer von 13 Zyklen à 28 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 364 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: $2.080,00 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 5,71 \text{ mg/Tag}$
- für Patienten > 75 Jahre: $1.040,00 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 2,86 \text{ mg/Tag}$
- für Patienten, altersgewichtet: $1.676,48 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 4,61 \text{ mg/Tag}$

In der Amtlichen Fassung des „ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015“ des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) finden sich zu Dexamethason so gut wie keine Angaben zu einer *Defined Daily Dosage* (DDD). So ist Dexamethason beispielsweise in den Abschnitten „Corticosteroide zur oralen Lokalbehandlung“, „Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen“, „Corticosteroide, Kombinationen mit Antiseptika“, „Corticosteroide, Kombinationen mit Antibiotika“, „Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Kombinationen“, „Inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination“ und einigen weiteren Indikationen ohne entsprechende DDD ausgewiesen.

¹ Die Daten des Robert Koch-Instituts enthalten die Unterscheidung ≥ 75 Jahre und < 75 Jahre, so dass die hier dargestellte Verteilung eine Näherung darstellt.

Lediglich bei der alphabetischen Auflistung einzelner Wirkstoffe findet sich eine Ausweisung von 1,5 mg/Tag (siehe (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015)). Aufgrund o. g. Ungenauigkeiten in der ATC-Klassifikation lassen sich keine vergleichenden Aussagen zu einer amtlichen DDD treffen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) errechnet sich gemäß Angaben aus Tabelle 3-20 wie folgt:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: 156 Tage x 40 mg = 6.240,00 mg,
- für Patienten > 75 Jahre: 156 Tage x 20 mg = 3.120,00 mg.

Analog der Herleitung für die Dexamethason-(Dexa-CT[®])-Gabe in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID[®]) ergibt sich je Dexamethason-Gabe ein gewichteter Mittelwert in Höhe von:

$$61,2 \% \times [40 \text{ mg} \times 12 \text{ Tage} \times 13 \text{ Zyklen}] + 38,8 \% \times [20 \text{ mg} \times 12 \text{ Tage} \times 13 \text{ Zyklen}] =$$
$$61,2 \% \times 6.240,00 \text{ mg} + 38,8 \% \times 3.120,00 \text{ mg} = 5.029,44 \text{ mg}$$

Die oben genannten 156 Tage ergeben sich aus 13,0 Zyklen à 12 Tagen. Bei einer Behandlungsdauer von 13 Zyklen à 28 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 364 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: 6.240,00 mg / 364 Tage = 17,14 mg/Tag
- für Patienten > 75 Jahre: 3.120,00 mg / 364 Tage = 8,57 mg/Tag
- für Patienten insgesamt: 5.029,44 mg / 364 Tage = 13,82 mg/Tag

Auch für die hier ausgewiesenen DDDs kann kein sinnvoller Vergleich zu den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation vorgenommen werden (siehe Erläuterungen unter den Angaben zu Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation von Pomalidomid (IMNOVID[®])).

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Lenalidomid (Revlimid[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Lenalidomid (Revlimid[®]) errechnet sich wie folgt:

$$273 \text{ Tage} \times 25 \text{ mg} = 6.825,00 \text{ mg}$$

Die oben genannten 273 Tage ergeben sich aus 13,0 Zyklen à 21 Behandlungstagen (Celgene Europe Limited, 2015c). Bei einer Behandlungsdauer von 13,0 Zyklen à 28 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 364 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

$$6.825,00 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 18,75 \text{ mg/Tag}$$

Die hier ermittelte DDD für Lenalidomid (Revlimid[®]) in Höhe von 18,75 mg/Tag zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom entsprach bis zur vorletzten Ausgabe im Jahr 2014 der amtlich ausgewiesenen DDD gemäß ATC-Klassifikation des WIdO (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2014). Diese DDD galt seit Beschlussfassung vom 30. November 2007 (siehe (Fricke, 2014), S. 85ff.). In der aktuellen Fassung des ATC-Index wurde die DDD nun von 18,75 mg auf 10 mg herabgesetzt. Die Änderung der DDD in der deutschen amtlichen Fassung erfolgte aufgrund der DDD gemäß WHO-Klassifikation, welche auf Basis der Erstzulassung eines Arzneimittels vergeben wird. Im Fall von Lenalidomid (Revlimid[®]) entsprach die weltweit erste Zulassung der FDA-Zulassung in den USA zur Behandlung von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS). Seit der MDS-Zulassung in Deutschland (Juni 2013), hat die WHO-Klassifikation somit auch für die deutsche ATC-Klassifikation ihre Gültigkeit (Fricke, 2014, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015).

Die hier errechnete DDD entspricht somit den Angaben der Amtlichen Fassung des „ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2014“, jedoch nicht mehr der aktuellen amtlichen Fassung.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) errechnet sich wie folgt:

$$84 \text{ Tage} \times 40 \text{ mg} = 3.360,00 \text{ mg}$$

Die oben genannten 84 Tage ergeben sich aus folgenden Vorgaben in Anlehnung an die Revlimid[®] Fachinformation:

- für Zyklen 1-4: 40 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20 je Zyklus à 28 Tage
- für Zyklen 5-13: 40 mg an Tag 1-4 je Zyklus à 28 Tage

(Celgene Europe Limited, 2015c). Dies entspricht $4 \times 12 \text{ Tage} + 9 \times 4 \text{ Tage} = 84 \text{ Tagen}$.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

$$3.360,00 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 9,23 \text{ mg/Tag}$$

Auch für die hier dargestellten DDDs kann kein sinnvoller Vergleich mit den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation vorgenommen werden (siehe Erläuterungen unter den Angaben zu Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation von Pomalidomid (IMNOVID[®])).

Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Bortezomib (Velcade[®]) errechnet sich wie folgt:

$$40 \text{ Tage} \times 2,46 \text{ mg} = 98,40 \text{ mg}$$

Die oben genannten 40 Tage ergeben sich aus 10,0 Zyklen à 4 Behandlungstagen (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Bei einer Behandlungsdauer von 10,0 Zyklen à 21 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 210 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem Ressourcenverbrauch über 10,0 Zyklen à 21 Tage, geteilt durch 210 Tage:

$$98,40 \text{ mg} / 210 \text{ Tage} = 0,47 \text{ mg/Tag}$$

Die ermittelte *Defined Daily Dosage* (DDD) von Bortezomib (Velcade[®]) in Höhe von 0,47 mg/Tag entspricht annähernd den Angaben der ATC-Klassifikation in Höhe von 0,45 mg/Tag (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015).

Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Bortezomib (Velcade[®]) errechnet sich wie folgt:

$$32 \text{ Tage} \times 2,46 \text{ mg} = 78,72 \text{ mg}$$

Die oben genannten 32 Tage ergeben sich aus 8,0 Zyklen à 4 Behandlungstagen (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Bei einer Behandlungsdauer von 8,0 Zyklen à 21 Tagen ergibt dies einen Zeitraum von 168 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem Ressourcenverbrauch über 8,0 Zyklen à 21 Tage, geteilt durch 168 Tage:

$$78,72 \text{ mg} / 168 \text{ Tage} = 0,47 \text{ mg/Tag}$$

Dies entspricht der bereits für Velcade[®] als Monotherapie ausgewiesenen DDD, welche mit den Angaben der ATC-Klassifikation annähernd konsistent ist.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) errechnet sich wie folgt:

$$64 \text{ Tage} \times 20 \text{ mg} = 1.280,00 \text{ mg}$$

Die oben genannten 64 Tage ergeben sich aus 8,0 Zyklen à 8 Behandlungstagen (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Bei einer Behandlungsdauer von 8,0 Zyklen à 21 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 168 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem Ressourcenverbrauch über 8,0 Zyklen à 21 Tage, geteilt durch 168 Tage:

$$1.280,00 \text{ mg} / 168 \text{ Tage} = 7,62 \text{ mg/Tag}$$

Auch für die hier dargestellten DDDs kann kein sinnvoller Vergleich mit den Angaben der ATC-Klassifikation vorgenommen werden (siehe Erläuterungen unter den Angaben zu Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation von Pomalidomid (IMNOVID[®])).

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Bortezomib (Velcade[®]) errechnet sich wie folgt:

$$70 \text{ Tage} \times 2,46 \text{ mg} = 172,20 \text{ mg}$$

Die oben genannten 70 Tage ergeben sich aus 17,4 Zyklen à 4 Behandlungstagen, bzw. 17 Zyklen à 4 Behandlungstagen inkl. einem weiteren Zyklus à 2 Behandlungstage (Janssen-Cilag International NV, 2015b). Bei einer Behandlungsdauer von 17,4 Zyklen à 21 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 365 Tagen, da für die Therapiekombination Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) anders als für die Bortezomib (Velcade[®]) Monotherapie oder die Kombinationstherapie mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation vorgegeben ist.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$172,20 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 0,47 \text{ mg/Tag}$$

Dies entspricht ebenfalls der bereits für Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie ausgewiesenen DDD, welche mit den Angaben der ATC-Klassifikation annähernd konsistent ist.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) errechnet sich wie folgt:

$$18 \text{ Tage} \times 56,7 \text{ mg} = 1.020,60 \text{ mg}$$

Die oben genannten 18 Tage ergeben sich aus 17,4 Zyklen à 1 Behandlungstag (Janssen-Cilag International NV, 2015a).

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$1.020,60 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 2,80 \text{ mg/Tag}$$

Dieses Ergebnis entspricht in etwa der *Defined Daily Dosage* von 3,00 mg/Tag gemäß der Amtlichen Fassung des „ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015“ des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015).

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] errechnet sich wie folgt, jeweils als Ober- und Untergrenze:

- Obergrenze: 7 Tage x 141,75 mg = 992,25 mg
- Untergrenze: 7 Tage x 113,40 mg = 793,80 mg

Die oben genannten 7 Tage ergeben sich aus 7,5 respektive 7,3 Zyklen à 1 Behandlungstag (TEVA GmbH, 2014a). Bei einer Behandlungsdauer von 7,5 Zyklen à 21 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 157,5 Tagen. Bei einer Behandlungsdauer von 7,3 Zyklen à 21 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 153,3 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem Ressourcenverbrauch über 7,3 bzw. 7,5 Zyklen à 21 Tage, geteilt durch 153,3 bzw. 157,5 Tage:

- Obergrenze: 992,25 mg / 153,3 Tage = 6,47 mg/Tag
- Untergrenze: 793,80 mg / 157,5 Tage = 5,04 mg/Tag

Gemäß der Amtlichen Fassung des „ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015“ des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) (siehe (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015)) beträgt die *Defined Daily Dosage* von Doxorubicin 5,00 mg/Tag. Dieser Wert liegt etwas unterhalb der Spanne an hier ausgewiesenen DDDs. Es ist anzumerken, dass Doxorubicin laut Fachinformation als Monotherapie in insgesamt 18 onkologischen Indikationen zugelassen ist (TEVA GmbH, 2014a). Somit lassen sich keine konkreten Aussagen hinsichtlich eines Vergleichs mit der ATC-Klassifikation treffen.

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) errechnet sich wie folgt:

$$52 \text{ Tage} \times 2,65 \text{ mg} = 137,80 \text{ mg}$$

Die oben genannten 52 Tage ergeben sich aus 52 einwöchigen Zyklen à 1 Behandlungstag (TEVA GmbH, 2014b). Bei einer Behandlungsdauer von 52 Zyklen à 7 Tagen, ergibt dies einen Zeitraum von 364 Tagen.

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

$$137,80 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 0,38 \text{ mg/Tag}$$

Gemäß der Amtlichen Fassung des „ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015“ des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) (siehe (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015)) beträgt die *Defined Daily Dosage* von Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) 0,36 mg/Tag. Dieses Ergebnis kommt der soeben errechneten DDD sehr nahe.

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

Cyclophosphamid (Endoxan[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) errechnet sich wie folgt:

$$18 \text{ Tage} \times 1.890,00 \text{ mg} = 34.020,00 \text{ mg}$$

Die oben genannten 18 Tage ergeben sich aus 17,4 Zyklen à 1 Behandlungstag (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$34.020,00 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 93,21 \text{ mg/Tag}$$

Ein Vergleich mit dem amtlichen ATC-Index ist hierbei nicht möglich, da für Cyclophosphamid dort keine Angaben gemacht werden (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015).

Prednisolon (Decortin[®] H)

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Prednisolon (Decortin[®] H) errechnet sich wie folgt:

$$72 \text{ Tage} \times 152,6 \text{ mg} = 10.987,20 \text{ mg}$$

Die oben genannten 72 Tage ergeben sich aus 17,4 Zyklen à 4 Behandlungstagen. Es wird laut Empfehlung eines niedergelassenen Hämatologen das Alexanian-Schema herangezogen, jedoch gemäß Fachinformation von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) bezogen auf einen dreiwöchigen Behandlungszyklus ((Baxter Oncology GmbH, 2015), (Merck Serono GmbH, 2014)).

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$10.987,20 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 30,10 \text{ mg/Tag}$$

Analog zu Dexamethason gilt auch für Prednisolon, dass eine DDD in der ATC-Klassifikation des WIdO für einzelne Indikationen nicht präzisiert ausgewiesen ist. Somit ist ein Vergleich der hier ermittelten DDD mit den DDDs aus der WIdO-Klassifikation *de facto* nicht möglich, wenngleich in der alphabetischen Auflistung eine allgemeine DDD-Angabe von 10 mg/Tag existiert.

MP: Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

Melphalan (Alkeran[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Melphalan (Alkeran[®]) hängt von der Zykluslänge ab und errechnet sich wie folgt:

- MP, vierwöchiger Zyklus: 13 Tage x 15 mg/m² x 1,89 m² = 368,55 mg
- MP, sechswöchiger Zyklus: 9 Tage x 15 mg/m² x 1,89 m² = 255,15 mg

Die oben genannten 13 Tage ergeben sich aus 13,0 Zyklen à 1 Behandlungstag.

Die oben genannten 9 Tage ergeben sich aus 8,7 Zyklen à 1 Behandlungstag (Aspen Pharma Trading Limited, 2014).

Die DDD im Fall eines vierwöchigen Zyklus berechnet sich wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

$$368,55 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 1,01 \text{ mg/Tag}$$

Die DDD im Fall eines sechswöchigen Zyklus berechnet sich wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$255,15 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 0,70 \text{ mg/Tag}$$

Prednisolon (Decortin[®] H)

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Prednisolon (Decortin[®] H) hängt von der Zykluslänge ab und errechnet sich wie folgt:

- MP, vierwöchiger Zyklus: 52 Tage x 152,6 mg = 7.935,20 mg
- MP, sechswöchiger Zyklus: 36 Tage x 152,6 mg = 5.493,60 mg

Die oben genannten 52 Tage ergeben sich aus 13 Zyklen à vier Behandlungstagen.

Die oben genannten 36 Tage ergeben sich aus 8,7 Zyklen à vier Behandlungstagen (Merck Serono GmbH, 2014).

Die DDD im Fall eines vierwöchigen Zyklus berechnet sich wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 364 Tage:

$$7.935,20 \text{ mg} / 364 \text{ Tage} = 21,80 \text{ mg/Tag}$$

Die DDD im Fall eines sechswöchigen Zyklus berechnet sich wie folgt aus dem jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$5.493,60 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 15,05 \text{ mg/Tag}$$

Analog zu Dexamethason gilt auch für Prednisolon, dass eine DDD in der ATC-Klassifikation des WiDO für einzelne Indikationen nicht präzisiert ausgewiesen ist. Somit ist ein Vergleich der hier ermittelten DDD mit den DDDs aus der WiDO-Klassifikation *de facto* nicht möglich, wenngleich in der alphabetischen Auflistung eine allgemeine DDD-Angabe von 10 mg/Tag existiert.

Interferon alfa-2b (IntronA®) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Interferon alfa-2b (IntronA®) errechnet sich wie folgt:

$$156 \text{ Tage} \times 3 \text{ Mio. i.E./m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 884,52 \text{ Mio. I.E.}$$

Die oben genannten 156 Tage ergeben sich aus drei Tagen pro Woche, also 3 x 52 Tagen (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013).

Die DDD berechnet sich entsprechend wie folgt aus dem annähernd jährlichen Ressourcenverbrauch, geteilt durch 365 Tage:

$$884,52 \text{ Mio. I.E.} / 365 \text{ Tage} = 2,42 \text{ Mio. I.E./Tag}$$

Gemäß ATC-Klassifikation (siehe (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015)) beträgt die *Defined Daily Dosage* von Interferon alfa-2b (IntronA®) 2,00 Mio. I.E./Tag. Dies liegt nahe an dem ermittelten Wert für Interferon alfa-2b aus dem amtlichen ATC-Index von 2,42 Mio. I.E.. Die Abweichung ist mit der Tatsache zu erklären, dass Interferon alfa-2b (IntronA®) noch für eine Vielzahl weiterer Indikationsgebiete mit unterschiedlichen Dosisempfehlungen zugelassen ist. Zu den weiteren Indikationsgebieten gehören: Chronische Hepatitis B, Chronische Hepatitis C, Haarzellenleukämie, Chronische Myeloische Leukämie, Follikuläre Lymphome, Kerzinoid und das Maligne Myelom (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013).

Best Supportive Care

Analog zu Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 so werden auch in Tabelle 3-21 keine Angaben zu Best Supportive Care vorgenommen. Wie eingangs bereits erwähnt, fällt die Inanspruchnah-

me von Best Supportive Care patientenindividuell aus. Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Eine Quantifizierung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Therapien im Sinne von jährlichen Ressourcenverbräuchen und einer *Defined Daily Dosage* (DDD) ist *de facto* somit nicht möglich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | | | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|----------------|-----------|---|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®) | | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) | 4 mg Hartkapseln (21 Tbl.) | PZN 10 022 793 | 10.428,58 | 9.831,81 |
| | 3 mg Hartkapseln (21 Tbl.) | PZN 10 022 787 | 10.428,58 | 9.831,81 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) | 8 mg Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 00 006 623 | 123,07 | 112,43 |
| zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) als Monotherapie | | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) | 8 mg Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 00 006 623 | 123,07 | 112,43 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | | | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|----------------|----------|---|
| Lenalidomid (Revlimid®)+Dexamethason (Dexa-CT®) | | | | |
| Lenalidomid (Revlimid®) | 25 mg Tabletten, N1 (21 Tbl.) | PZN 01 875 284 | 7.912,21 | 7.459,15 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) | 8 mg Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 00 006 623 | 123,07 | 112,43 |
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | | | | |
| Bortezomib (Velcade®) | 3,5 mg Injektionslösung | PZN 00 822 831 | 1.643,25 | 1.516,34 |
| Bortezomib (Velcade®)+Dexamethason (Dexa-CT®) | | | | |
| Bortezomib (Velcade®) | 3,5 mg Injektionslösung | PZN 00 822 831 | 1.643,25 | 1.516,34 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) | 8 mg Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 00 006 623 | 123,07 | 112,43 |
| Bortezomib (Velcade®)+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) | | | | |
| Bortezomib (Velcade®) | 3,5 mg Injektionslösung | PZN 00 822 831 | 1.643,25 | 1.516,34 |
| pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) | 20 mg/10 ml Infusionskonzentrat | PZN 07 683 692 | 752,38 | 698,87 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®/Doxorubicin HEXAL® DOXO CELL®) als Monotherapie | | | | |
| Doxorubicin (DOXO CELL®) | 150 mg Injektionslösung | PZN 07 356 964 | 418,02 | 384,06 |
| Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL®) | 2 mg/ml 100 mg Inf.-Lsg.-Konz. | PZN 10 267 454 | 285,46 | 261,98 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) | 2 mg/ml 10 ml Konz. z. Her. Inf. | PZN 06 581 618 | 68,41 | 62,10 |
| Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL®) als Monotherapie | | | | |
| Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL®) | 2 mg/ml Injektionslösung | PZN 00 346 075 | 37,33 | 34,31 |
| Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL®) | 1 mg/ml Injektionslösung | PZN 05 505 911 | 24,15 | 21,76 |
| Cyclophosphamid (Endoxan®)+Prednisolon (Prednisolon GALEN®) | | | | |
| Cyclophosphamid (Endoxan®) | 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel; 1 St. | PZN 00 334 528 | 29,76 | 26,95 |
| Prednisolon (Prednisolon GALEN®) | 20 mg Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 01 484 678 | 21,29 | 18,70 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | | | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|----------------|----------|---|
| Melphalan (Alkeran®)+Prednisolon (Prednisolon GALEN®) | | | | |
| Melphalan (Alkeran®) | 50 mg i. v. Trockensubstanz, N1 | PZN 04 529 192 | 200,63 | 98,96 |
| Prednisolon (Prednisolon GALEN®) | 20 mg Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 01 484 678 | 21,29 | 18,70 |
| Interferon alfa-2b (IntronA®) als Monotherapie | | | | |
| Interferon alfa-2b (IntronA®) | IntronA PenSet 30 Mio. I.E. Injektionslösung 8 Pen | PZN 00 812 537 | 3.256,98 | 3.072,48 |
| Best Supportive Care | | | | |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich und somit nicht quantifizierbar | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-22 sind die Apothekenabgabepreise und die GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Pomalidomid (IMNOVID®) sowie für die Begleitmedikation Dexamethason (Dexa-CT®) und diejenigen Wirkstoffe, die nach Ansicht des G-BA zielgerichteten Therapien entsprechen und somit als mögliche ZVTen infrage kommen, dargestellt. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese verwendet. Ansonsten wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Importarzneimittel wurden dabei nicht berücksichtigt. Die Angaben in Tabelle 3-22 entsprechen den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.08.2015 und werden in diesem Abschnitt als Quellen referenziert. Im Folgenden werden die Angaben in Tabelle 3-22 näher erläutert. Nähere Angaben zu einzelnen Berechnungen der hieraus resultierenden Jahrestherapiekosten finden sich nachfolgend in Abschnitt 3.3.5.

Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Die Kosten für die GKV für IMNOVID® 4 mg und 3 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015l, LAUER-FISCHER GmbH, 2015k):

4 mg (21 Tabletten): $10.428,58 \text{ €} - 595,00 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 9.831,81 \text{ €}$

3 mg (21 Tabletten): $10.428,58 \text{ €} - 595,00 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 9.831,81 \text{ €}$

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die Kosten für die GKV für Dexamethason (Dexa-CT[®]) ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Dexamethason (Dexa-CT[®]) 8 mg (100 St.) errechnen sich wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015e):

Dexa-CT[®] 8 mg (100 Tabletten): $123,07 \text{ €} - 10 \% \times 88,65 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 112,43 \text{ €}$

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Die Kosten für die GKV für Dexamethason (Dexa-CT[®]) ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Dexamethason (Dexa-CT[®]) 8 mg (100 St.) errechnen sich wie folgt:

Dexa-CT[®] 8 mg (100 Tabletten): $123,07 \text{ €} - 10 \% \times 88,65 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 112,43 \text{ €}$

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Lenalidomid (Revlimid[®])

Die Kosten für die GKV für Revlimid[®] 25 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung (LAUER-FISCHER GmbH, 2015o).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

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

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die Kosten für die GKV für Dexamethason (Dexa-CT[®]) ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Dexamethason (Dexa-CT[®]) 8 mg (100 St.) errechnen sich wie folgt:

Dexa-CT[®] 8 mg (100 Tabletten): $123,07 \text{ €} - 10 \% \times 88,65 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 112,43 \text{ €}$

Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie

Die Kosten für die GKV für Velcade[®] 3,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % (90,57 €), einen Preismoratoriumsrabatt in Höhe von 34,57 €, sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Herstellerrabatt und Preismoratoriumsrabatt sind in der Lauer-Taxe als Gesamtsumme von $90,57 \text{ €} + 34,57 \text{ €} = 125,14 \text{ €}$ ausgewiesen (LAUER-FISCHER GmbH, 2015p).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

3,5 mg (1 St.): $1.643,25 \text{ €} - 125,14 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.516,34 \text{ €}$

Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])Bortezomib (Velcade[®])

Die Kosten für die GKV für Velcade[®] 3,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % (90,57 €), einen Preismoratoriumsrabatt in Höhe von 34,57 €, sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Herstellerrabatt und Preismoratoriumsrabatt sind in der Lauer-Taxe als Gesamtsumme von $90,57 \text{ €} + 34,57 \text{ €} = 125,14 \text{ €}$ ausgewiesen (LAUER-FISCHER GmbH, 2015p).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

3,5 mg (1 St.): $1.643,25 \text{ €} - 125,14 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.516,34 \text{ €}$

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Die Kosten für die GKV für Dexamethason (Dexa-CT[®]) ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Dexamethason (Dexa-CT[®]) 8 mg (100 St.) errechnen sich wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015e):

Dexa-CT[®] 8 mg (100 Tabletten): $123,07 \text{ €} - 10 \% \times 88,65 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 112,43 \text{ €}$

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Die Kosten für die GKV für Velcade[®] 3,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % (90,57 €), einen Preismoratoriumsrabatt in Höhe von 34,57 €, sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Herstellerrabatt und Preismoratoriumsrabatt sind in der Lauer-Taxe als Gesamtsumme von $90,57 \text{ €} + 34,57 \text{ €} = 125,14 \text{ €}$ ausgewiesen (LAUER-FISCHER GmbH, 2015p).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

3,5 mg (1 St.): $1.643,25 \text{ €} - 125,14 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.516,34 \text{ €}$

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Nachfolgend wird Caelyx[®] 20 mg/10 ml Infusionslösungskonzentrat als wirtschaftlichste Packung gewählt, da für eine Gabe an Tag 4 je Behandlungszyklus eine Gesamtdosis von 60 mg erforderlich ist und $3 \times 20 \text{ mg} = 60 \text{ mg}$ Caelyx[®] kostengünstiger sind als $1 \times 50 \text{ mg}$ und $1 \times 20 \text{ mg}$ (LAUER-FISCHER GmbH, 2015c, LAUER-FISCHER GmbH, 2015d).

Die Kosten für die GKV für Caelyx[®] 20 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % (41,05 €), einen Preismoratoriumsrabatt in Höhe von 10,69 €, sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Herstellerrabatt und Preismoratoriumsrabatt sind in der Lauer-Taxe als Gesamtsumme von $41,05 \text{ €} + 10,69 \text{ €} = 51,74 \text{ €}$ ausgewiesen (LAUER-FISCHER GmbH, 2015c).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

20 mg (1 St.): $752,38 \text{ €} - 51,74 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 698,87 \text{ €}$

Doxorubicin als Monotherapie

Nachfolgend werden für Doxorubicin die Injektionslösungen DOXO CELL[®] 150 mg, Doxorubicin HEXAL[®] 2 mg/ml 100 mg, sowie Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] 2 mg/ml 10 ml gewählt. Diese Wahl ist durch die Einzeldosierungen bedingt.

$60 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 113,40 \text{ mg}$ erfordert $1 \times \text{Doxorubicin HEXAL}^{\text{®}} 2 \text{ mg/ml } 100 \text{ mg} + 1 \times \text{Doxorubicinhydrochlorid Teva}^{\text{®}} 2 \text{ mg/ml } 10 \text{ ml}$.

$75 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 141,75 \text{ mg}$ erfordert 1 x DOXO CELL[®] 150 mg.

DOXO CELL[®] 150 mg

Die Kosten für die GKV für DOXO CELL[®] 150 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für DOXO CELL[®] errechnen sich wie folgt:

150 mg (1 St.): $418,02 \text{ €} - 321,94 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 384,06 \text{ €}$

(siehe (LAUER-FISCHER GmbH, 2015f)).

Doxorubicin HEXAL[®] 2 mg/ml 100 mg

Die Kosten für die GKV für Doxorubicin HEXAL[®] 2 mg/ml 100 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Doxorubicin HEXAL[®] 2 mg/ml 100 mg errechnen sich wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015g):

2 mg/ml 100 mg: $285,46 \text{ €} - 217,09 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 261,98 \text{ €}$

Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] 2 mg/ml 10 ml

Die Kosten für die GKV für Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] 2 mg/ml 10 ml ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] 2 mg/ml 10 ml errechnen sich wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015h):

2 mg/ml 10 ml: $68,41 \text{ €} - 45,42 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 62,10 \text{ €}$

Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL[®]) als Monotherapie

Nachfolgend werden Vincristinsulfat HEXAL[®] 2 mg und Vincristinsulfat HEXAL[®] 1 mg gewählt, da für eine Gabe an Tag 1 je Behandlungszyklus eine Gesamtdosis von 3 mg erforderlich ist und $2 \times 1 \text{ mg} + 1 \times 1 \text{ mg} = 3 \text{ mg}$ kostengünstiger ist als $3 \times 1 \text{ mg}$.

Die Kosten für die GKV für Vincristinsulfat HEXAL[®] 2 mg und 1 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 6 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung (LAUER-FISCHER GmbH, 2015r, LAUER-FISCHER GmbH, 2015q).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

2 mg/ml (1 St.): $37,33 \text{ €} - 1,25 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 34,31 \text{ €}$

1 mg/ml (1 St.): $24,15 \text{ €} - 0,62 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 21,76 \text{ €}$

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Prednisolon GALEN[®])

Cyclophosphamid (Endoxan[®])

Nachfolgend wird Cyclophosphamid (Endoxan[®]) 1 g a 1 St. als wirtschaftlichste und gleichzeitig zweckmäßigste Packungsgröße gewählt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015i).

Die Kosten für die GKV für Cyclophosphamid (Endoxan[®]) 1 g (1 St.) ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung (LAUER-FISCHER GmbH, 2015i).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

1 g (1 St.): $29,76 \text{ €} - 1,04 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 26,95 \text{ €}$

Prednisolon GALEN[®]

Die Kosten für die GKV für Prednisolon GALEN[®] ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 %, unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Prednisolon GALEN[®] errechnen sich wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015n):

20 mg (100 St.): $21,29 \text{ €} - 8,15 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 18,70 \text{ €}$

Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Prednisolon GALEN[®])Melphalan (Alkeran[®])

Die Kosten für die GKV für Alkeran[®] 50 mg i. v. ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % (10,50 €), einen Preismoratoriumsrabatt in Höhe von 89,40 €, sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Herstellerrabatt und Preismoratoriumsrabatt sind in der Lauer-Taxe als Gesamtsumme von 10,50 € + 89,40 € = 99,90 € ausgewiesen (LAUER-FISCHER GmbH, 2015b).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

50 mg (1 St.): $200,63 \text{ €} - 99,90 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 98,96 \text{ €}$

Prednisolon GALEN[®]

Die Kosten für die GKV für Prednisolon GALEN[®] ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe I), reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung. Der Herstellerabschlag beträgt 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags.

Die GKV-Kosten für Prednisolon GALEN[®] errechnen sich wie folgt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015n):

20 mg (100 St.): $21,29 \text{ €} - 8,15 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 18,70 \text{ €}$

Interferon alfa-2b (IntronA[®]) als Monotherapie

Nachfolgend wird für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) ein PenSet von 30 Mio. I.E. à 8 Pens gewählt. Bei einer Anwendung von 30 Mio. I.E. à 8 Pens kann ein Pen einem Patienten in einem Zeitraum von etwas über zwei Wochen ($2 \times 3 \times 3 \text{ Mio. I.E./m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 34,02 \text{ Mio. I.E.}$) gegeben werden. Umgekehrt wäre bei 60 Mio. I.E. à 8 Pens die Haltbarkeit des Präparats nach Öffnen des Behältnisses gemäß Fachinformation nicht über einen längeren Zeitraum als 28 Tage gewährleistet (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013). 30 Mio. I.E. à 8 Pens ist somit die wirtschaftlichste Packungsgröße, die eine fortlaufende Behandlung mit Interferon alfa-2b (IntronA[®]) sicherstellt.

Die Kosten für die GKV für IntronA[®] 30 Mio. I.E. à 8 Pens ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung (LAUER-FISCHER GmbH, 2015m).

Die GKV-Kosten errechnen sich daher wie folgt:

30 Mio. I.E. à 8 Pens: $3.256,98 \text{ €} - 182,73 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 3.072,48 \text{ €}$

Best Supportive Care

Wie in vorangegangenen Abschnitten bereits dargelegt, fällt die Inanspruchnahme von Best Supportive Care patientenindividuell aus. Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Eine Quantifizierung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Therapien im Sinne von Ressourcenverbräuchen und Jahresdurchschnittskosten ist *de facto* somit nicht möglich, da die Bandbreite an Best Supportive Care-Maßnahmen sehr groß ist (Wachstumsfaktoren (G-CSF), Erythrozytentransfusionen, Schmerzmittel, Bisphosphonate, Antibiotika und Infektionsprophylaxe). Da die Behandlung von Best Supportive Care-Patienten patientenindividuell unterschiedlich und keinem speziellen Arzneimittelverbrauch zuzuordnen ist, erfolgen in Tabelle 3-22 hierzu auch keine näheren Angaben.

Bei vielen der o. g. zielgerichteten Therapien (Bortezomib (Velcade[®]), pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]), Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]), Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL[®]), Cyclophosphamid (Endoxan[®]) und Melphalan (Alkeran[®])) handelt es sich um Zytostatika. Hierzu soll abschließend noch auf einen wichtigen Aspekt hingewiesen werden.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband, 2015). Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen und deren Vergütung in Höhe von 81,00 €) wurde in den soeben dargestellten Berechnungen der Kosten nicht berücksichtigt. Diese Berechnungen stellen insofern eine konservative Annahme dar, als dass die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und deren Abrechnung zu höheren GKV-Kosten führt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 1,46 | 19 |
| | | Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten) | 1 | 13 |
| | | Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten) | 1 | 13 |

| 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 |
|--|--|---|--|---|
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID®) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,31 | 4 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,31 | 4 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,31 | 4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) als Monotherapie | Palliativtherapie maligner Tumoren | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,31 | 4 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,31 | 4 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,31 | 4 |
| Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 1,46 | 19 |
| | | Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten) | 1 | 13 |
| | | Choriongonadotropin (HCG und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten) | 1 | 13 |

| 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 |
|--|---|---|--|---|
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,31 | 4 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,31 | 4 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,31 | 4 |
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Infusion intravenös [EBM 02100] | 4 | 40 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 4 | 40 |
| | | ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 21 x 3 x 400 mg tgl. | 210 x 3 x 400 mg tgl. |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Infusion intravenös [EBM 02100] | 4 | 32 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 4 | 32 |
| | | ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 21 x 3 x 400 mg tgl. | 168 x 3 x 400 mg tgl. |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,25 | 2 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,25 | 2 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,25 | 2 |

| 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 |
|---|---|---|--|---|
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Infusion intravenös [EBM 02100] | 2,99 | 52 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 4,02 | 70 |
| | | ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 21 x 3 x 400 mg tgl. | 365 x 3 x 400 mg tgl. |
| Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | Infusionstherapie (Dauer mind. 60 min) [EBM 02101] | 1,03 | 18 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 13541] | 0,23 | 4 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 13542] | 0,23 | 4 |
| | | Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13540 bis 13542 für die kardiologisch-internistische Grundversorgung [EBM 13543] | 0,23 | 4 |
| | | Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13543 [EBM 13544] | 0,23 | 4 |
| | | Zusatzpauschale Kardiologie I [EBM 13545] | 0,23 | 4 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Bilirubin gesamt [EBM 32058] | 2,07 | 36 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Alkalische Phosphatase [EBM 32068] | 2,07 | 36 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GOT [EBM 32069] | 2,07 | 36 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GPT [EBM 32070] | 2,07 | 36 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 1 | 7 |

| 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 |
|--|---|--|--|---|
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 13541] | 0,29 | 2 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 13542] | 0,29 | 2 |
| | | Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13540 bis 13542 für die kardiologisch-internistische Grundversorgung [EBM 13543] | 0,29 | 2 |
| | | Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13543 [EBM 13544] | 0,29 | 2 |
| | | Zusatzpauschale Kardiologie I [EBM 13545] | 0,29 | 2 |
| | | pneumologische Grundpauschale (6. – 59. Lebensjahr) [EBM 13641] | 0,29 | 2 |
| | | pneumologische Grundpauschale (ab 60. Lebensjahr) [EBM 13642] | 0,29 | 2 |
| | | Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13640 bis 13642 für die pneumologisch-internistische Grundversorgung [EBM 13644] | 0,29 | 2 |
| | | Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13644 [EBM 13646] | 0,29 | 2 |
| | | Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM 13650] | 0,29 | 2 |
| | | Zusatzpauschale Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie oder Betreuung im Rahmen der Nachsorge [EBM 13675] | 0,29 | 2 |

| 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 |
|--|---|---|--|---|
| | | Röntgenüberichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM 34242] | 0,29 | 2 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Bilirubin [EBM 32058] | 2 | 14 |
| | | Kontrolle Harnsäure [EBM 32064] | 2 | 14 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Alkalische Phosphatase [EBM 32068] | 2 | 14 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GOT (ALT) [EBM 32069] | 2 | 14 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GPT (AST) [EBM 32070] | 2 | 14 |
| | | Kontrolle LDH [EBM 32075] | 2 | 14 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 2 | 14 |
| Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®) als Monotherapie | Behandlung von Multiplem Myelom | Infusion intravenös [EBM 02100] | 1 | 52 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 1 | 52 |
| Cyclophosphamid (Endoxan®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) | Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednisolon) | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 1,03 | 18 |
| | | Urologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 26211] | 0,06 | 1 |
| | | Urologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 26212] | 0,06 | 1 |
| | | Zuschlag für die urologische Grundversorgung [EBM 26220] | 0,06 | 1 |

| 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 |
|--|---|--|--|---|
| | | Zuschlag für Gebührenordnungsposition 26220 [EBM 26222] | 0,06 | 1 |
| | | Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile [EBM 32031] | 0,23 | 4 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 2,99 | 52 |
| | | Antiemetikum – GRANISETRON DENK, 5x1 mg/ml (2 mg als Kurzinfusion) | 1,03 x 2 mg | 18 x 2 mg |
| Prednisolon (Decortin® H) in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan®) | Multiples Myelom (Plasmozytom) | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,23 | 4 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,23 | 4 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,23 | 4 |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (vierwöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 1 | 13 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 4 | 52 |
| Prednisolon (Decortin® H) in Kombination mit Melphalan (Alkeran®) (vierwöchiger Zyklus) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,31 | 4 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,31 | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|--|---|
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,31 | 4 |
| Melphalan (Alkeran[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) (sechswöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 1,03 | 9 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 6 | 52 |
| Prednisolon (Decortin[®] H) in Kombination mit Melphalan (Alkeran[®]) (sechswöchiger Zyklus) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,46 | 4 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,46 | 4 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,46 | 4 |
| Interferon alfa-2b (IntronA[®]) | Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %-ige Reduktion des Myelom-Proteins). | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 0,01 | 1 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 0,01 | 1 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 0,01 | 1 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Bilirubin [EBM 32058] | 0,12 | 18 |
| | | Kreatinin (Jaffé Methode) [EBM 32066] | 0,12 | 18 |
| | | Leberfunktionstest – GOT (ALT) [EBM 32069] | 0,12 | 18 |

| 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 |
|--|--|--|--|---|
| | | Leberfunktionstest – GPT (AST) [EBM 32070] | 0,12 | 18 |
| | | Leberfunktionstest – Gamma-GT [EBM 32071] | 0,12 | 18 |
| | | Elektrolyte - Kalium [EBM 32081] | 0,12 | 18 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 0,12 | 18 |
| | | Immunglobulin A (Gesamt-IgA) [EBM 32103] | 0,04 | 6,5 |
| | | Immunglobulin G (Gesamt-IgG) [EBM 32104] | 0,04 | 6,5 |
| | | Immunglobulin M (Gesamt-IgM) [EBM 32105] | 0,04 | 6,5 |
| Best Supportive Care | Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. | patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht quantifizierbar | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-23 sind die bei einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID®)+ Dexamethason (Dexa-CT®) bzw. die mit den jeweiligen vom G-BA genannten zielgerichteten Therapien anfallenden GKV-Leistungen gemäß Angaben in den jeweiligen Fachinformationen wiedergegeben. Analog zu den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 werden hierbei Monotherapien bzw. Kombinationstherapien berücksichtigt, die in den Fachinformationen genannt sind. In Tabelle 3-23 werden sowohl die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Zyklus als auch die Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient und pro Jahr ausgewiesen.

Bei den nachfolgend beschriebenen zusätzlichen GKV-Leistungen wurde eine Zuordnung einzelner Leistungen auf Basis des EBM-Katalogs des 3. Quartals 2015 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vorgenommen. Einzelne ausstehende Fragen wurden durch Befragung eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen abschließend geklärt.

Leistungsbeschreibungen, bei denen es sich um zusätzliche GKV-Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen handelt, blieben

in der nachfolgenden Aufstellung unberücksichtigt. Hierbei handelt es sich insbesondere um die hämatologische, onkologische Grund- und Zusatzpauschale, die für jede Myelomtherapie unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff bzw. der eingesetzten Wirkstoffkombination zum Einsatz kommt.

Einzelne Erläuterungen hinsichtlich regelhafter Unterschiede in der EBM-Leistungsabrechnung finden sich in der nachfolgenden Textbeschreibung. Die jeweiligen EBM-Ziffern finden sich im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand 3. Quartal 2015 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2015). EBM-Leistungen, Leistungsbeschreibungen, Punktwerte und Kosten je Leistung sind diesem mit Stand September 2015 aktuellsten EBM-Katalog zu entnehmen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Pomalidomid (IMNOVID[®])

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß IMNOVID[®] Fachinformation ist

„Das komplette Blutbild ... zu Beginn der Behandlung, in den ersten 8 Wochen wöchentlich und danach monatlich zu kontrollieren“ (Celgene Europe Limited, 2015b).

Das komplette Blutbild wird durch Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Diese EBM-Leistung beinhaltet den obligaten Leistungsinhalt der Untersuchungen von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung und die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

Pro Jahr erfolgt bei einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID[®]) die Leistungserbringung insgesamt 19 Mal – bei Behandlungsbeginn, in den ersten 8 Wochen wöchentlich und in den verbleibenden 10 Monaten monatlich (1 + 8 + 10 = 19) (Celgene Europe Limited, 2015b).

Bei einer Erbringung von 19 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $19/13 = 1,46$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Schwangerschaftsnachweis

Gemäß der Fachinformation von IMNOVID[®] müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Hierzu heißt es in der Fachinformation auf Seite 3 (Celgene Europe Limited, 2015b):

Vor Beginn der Behandlung

Nachdem die Patientin mindestens 4 Wochen lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewendet hat, muss ein ärztlich überwachter Schwangerschaftstest entweder während des Arztbesuches, bei dem Pomalidomid verschrieben wird, oder während der 3 Tage vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Behandlung mit Pomalidomid beginnt.

Nachbeobachtung und Therapieende

Der ärztlich überwachte 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.

Im Rahmen des EU Risikomimierungsprogramms (RMP) V 6.0 von Pomalidomid (IMNOVID[®]) wird der konventionelle Schwangerschaftstest als einer von zwei Testverfahren erwähnt. („Any abnormal pregnancy test result (e.g. β -hcG elevated and positive urine pregnancy test) will be immediately processed.“ – „Jegliches abnormales Testergebnis (z. B. erhöhte β -hcG-Werte und positive Urintestergebnisse) wird unverzüglich bearbeitet“, siehe S.147) (Celgene Europe Limited, 2013). Abrechenbar für den konventionellen Schwangerschaftstest ist die EBM-Leistung Schwangerschaftsnachweis [EBM-Ziffer 32132].

Im Fachinformationstext ist eine Wiederholung des Schwangerschaftstests alle 4 Wochen vorgeschrieben. Da dies der Dauer eines 28-Tage-Zyklus von Pomalidomid (IMNOVID[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) entspricht, wird je Zyklus jeweils ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Bei einer Erbringung von 13 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro 28-Tage-Zyklus.

Nachfolgend soll aufgezeigt werden, dass Schwangerschaftstests nur für einen geringen Anteil an Patienten, nämlich für gebärfähige Patientinnen gilt und somit innerhalb der Zielpopulation von Pomalidomid (IMNOVID[®]) eine nur geringe Relevanz besitzt.

Gemäß Fachinformation von IMNOVID[®] (Celgene Europe Limited, 2015b) heißt es:

„Eine Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten gilt als nicht gebärfähig, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- 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.“

Nachfolgend wird die Annahme getroffen, dass Frauen ≥ 50 Jahre allgemein seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch sind und somit als nicht gebärfähig gelten. Dies bestätigt auch eine entsprechende Statistik des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2012 (siehe (Statistisches Bundesamt, 2012), S. 8). Demnach ist für alle Frauen < 50 Jahre ein regelmäßiger Schwangerschaftstest durchzuführen. Die drei weiteren o. g. Kriterien aus der Fachinformation können demzufolge vernachlässigt werden.

In einem ersten Schritt wird gemäß Tabelle 3-6 auf Seite 52 der Anteil an Patienten < 50 Jahre herausgerechnet. Für diese Kalkulation ist eine Anteilsrechnung prävalenter – und nicht etwa inzidenter – Patienten relevant. Die Inzidenz von Patienten zwischen 45 und 49 Jahren sowie 50 bis 54 Jahren ist gemäß Angaben des Robert Koch-Instituts mit 185 Patienten und 273 Patienten jeweils getrennt ausgewiesen (Robert Koch-Institut, 2015a). Die Prävalenz dieser Altersgruppe ist hingegen mit 1.553 Patienten lediglich aggregiert dargestellt (Robert Koch-Institut, 2015b). Hilfsweise wird die Anzahl prävalenter Patienten < 50 Jahren in Anlehnung an die Angaben inzidenter Patienten wie folgt ermittelt:

Prävalente Patienten < 50 Jahre: $445 + (185/(185+273)) \times 1.553 = 445 + 627 = 1.072$

Dies entspricht einem Anteil von $1.072/18.478 = 5,8\%$ aller Patienten. Unter der Annahme, dass der Anteil von Männern und Frauen in der Altersgruppe < 50 Jahren der Altersverteilung der Gesamtpopulation entspricht, sind $8.281 \times 5,8\% = 480$ Patientinnen von insgesamt 18.479 prävalenten Patienten in einem Alter < 50 Jahre (Tabelle 3-6, Seite 52). Dies entspricht einem Anteil von $480/18.478 = 2,6\%$, also $< 3\%$ aller Patienten. Somit müssen bei $2,6\%$ aller Patient(inn)en regelmäßige Schwangerschaftstests, bei $97,4\%$ der Patient(inn)en hingegen keine Schwangerschaftstests durchgeführt werden.

Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test)

Gemäß Fachinformationstext kommt auch ein regelmäßiger β -HCG-Test für IMNOVID[®]-Patientinnen infrage – dies insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass auch dieser Test im EU Risikominimierungsprogramm von Pomalidomid (IMNOVID[®]) Erwähnung findet (Celgene Europe Limited, 2015b, Celgene Europe Limited, 2013).

Der genaue Wortlaut aus RMP V 6.0 findet sich in der vorangegangenen Beschreibung der EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“. Hierin findet der β -HCG-Test ebenfalls Erwähnung. Abrechenbar für den β -HCG-Test ist die EBM-Leistung Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test) [EBM-Ziffer 32352].

Im Fachinformationstext ist eine Wiederholung des β -HCG-Tests alle 4 Wochen vorgeschrieben (Celgene Europe Limited, 2015b). Da dies der Dauer eines 28-Tage-Zyklus von Pomalidomid (IMNOVID[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) entspricht, wird je Zyklus jeweils ein β -HCG-Test durchgeführt.

Da ein Jahr aus gerundet 13,0 Zyklen besteht, entspricht dies 13 β -HCG-Tests pro Patient und pro Jahr.

Die Häufigkeit der erbrachten EBM-Leistung „Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test)“ errechnet sich analog zu der EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“ und gilt somit auch in diesem Fall lediglich für 2,6 % aller Patient(inn)en der Pomalidomid (IMNOVID[®])-Zielpopulation.

Bei einer Erbringung von 13 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro 28-Tage-Zyklus.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Dexamethason existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer Langzeittherapie mit Dexamethason sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt“ (AbZ-Pharma GmbH, 2013).

Neben den hämatologischen Untersuchungen sind somit bei einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID[®]) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) weitere GKV-Zusatzleistungen in Form von regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen zu berücksichtigen.

In Tabelle 3-23 sind diesbezüglich folgende GKV-Leistungen hinterlegt:

- Augenärztliche Grundpauschale (EBM-Ziffern 06211 und 06212: für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)
- Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM-Ziffer 06225)

Diese EBM-Leistungen kommen jeweils pro Behandlungsfall und somit quartalsweise zur Abrechnung.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/13 = 0,31$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Dexamethason existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer Langzeittherapie mit Dexamethason sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt“ (AbZ-Pharma GmbH, 2013).

Somit sind bei einer Behandlung mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) GKV-Zusatzleistungen in Form von regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen zu berücksichtigen.

In Tabelle 3-23 sind diesbezüglich folgende GKV-Leistungen hinterlegt:

- Augenärztliche Grundpauschale (EBM-Ziffern 06211 und 06212: für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)
- Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM-Ziffer 06225)

Diese EBM-Leistungen kommen jeweils pro Behandlungsfall und somit quartalsweise zur Abrechnung.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/13 = 0,31$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Lenalidomid (Revlimid[®])

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß Lenalidomid-(Revlimid[®]-)Fachinformation heißt es bezüglich der Kontrolle des Blutbilds:

„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“ (Celgene Europe Limited, 2015c).

Das komplette Blutbild wird durch die Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

Pro Jahr erfolgt bei einer Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) die Leistungserbringung insgesamt 19 Mal – bei Behandlungsbeginn, in den ersten 8 Wochen wöchentlich und in den verbleibenden 10 Monaten monatlich ($1 + 8 + 10 = 19$) (Celgene Europe Limited, 2015c).

Bei einer Erbringung von 19 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $19/13 = 1,46$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Schwangerschaftsnachweis

Gemäß der Fachinformation von Revlimid® müssen auch bei einer Lenalidomidbehandlung bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Der Fachinformationstext lautet hierbei ähnlich wie der Fachinformationstext bei Pomalidomid (IMNOVID®).

Vor Beginn der Behandlung

Nachdem die Patientin mindestens 4 Wochen lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewendet hat, muss ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest entweder während des Arztbesuches, bei dem Lenalidomid verschrieben wird, oder während der 3 Tage vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Behandlung mit Lenalidomid beginnt.

Nachbeobachtung und Therapieende

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.

Im Rahmen des EU Risikominimierungsprogramms (RMP) V 24.0 von Lenalidomid (Revlimid®) wird der konventionelle Schwangerschaftstest als einer von zwei Testverfahren erwähnt. Auch hier findet sich auf S. 297 der Hinweis: “Any abnormal pregnancy test result (eg, β -hcG elevated and positive urine pregnancy test) is immediately processed.” – “Jegliches abnormales Testergebnis (z. B. erhöhte β -hcG-Werte und positive Urintestergebnisse) wird unverzüglich bearbeitet“ (Celgene Europe Limited, 2015a). Abrechenbar für den konventionellen Schwangerschaftstest ist die EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“ [EBM-Ziffer 32132].

Im Fachinformationstext ist eine Wiederholung des Schwangerschaftstests alle 4 Wochen vorgeschrieben (Celgene Europe Limited, 2015c). Da dies der Dauer eines 28-Tage-Zyklus von Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) entspricht, wird je Zyklus jeweils ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Bei einer Erbringung von 13 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro 28-Tage-Zyklus.

Analog der Herleitung für IMNOVID[®] gilt die Verpflichtung zur Durchführung von Schwangerschaftstests nur für gebärfähige Frauen und somit für lediglich einen geringen Teil behandelter Patienten. Demnach müssen bei 2,6 % aller Patient(inn)en regelmäßige Schwangerschaftstests, bei 97,4 % der Patient(inn)en hingegen keine Schwangerschaftstests durchgeführt werden.

Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test)

Gemäß Fachinformationstext kommt auch ein regelmäßiger β -HCG-Test für Revlimid[®]-Patientinnen infrage – dies insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass auch dieser Test im EU-Risikominimierungsprogramm von Lenalidomid (Revlimid[®]) Erwähnung findet (Celgene Europe Limited, 2015c, Celgene Europe Limited, 2015a).

Der genaue Wortlaut aus RMP V 24.0 findet sich in der vorangegangenen Beschreibung der EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“. Hierin findet der β -HCG-Test ebenfalls Erwähnung. Abrechenbar für den β -HCG-Test ist die EBM-Leistung Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test) [EBM-Ziffer 32352].

Im Fachinformationstext ist eine Wiederholung des Schwangerschaftstests alle 4 Wochen vorgeschrieben (Celgene Europe Limited, 2015c). Da dies der Dauer eines 28-Tage-Zyklus von Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) entspricht, wird je Zyklus jeweils ein β -HCG-Test durchgeführt.

Bei einer Erbringung von 13 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro 28-Tage-Zyklus.

Die Häufigkeit der erbrachten EBM-Leistung „Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test)“ errechnet sich analog zu der EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“ und gilt somit auch in diesem Fall lediglich für 2,6 % aller Patient(inn)en.

Dexamethason (Dexa-CT®)Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Dexamethason existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer Langzeittherapie mit Dexamethason sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt“ (AbZ-Pharma GmbH, 2013).

Neben den hämatologischen Untersuchungen und Schwangerschaftstests/ β -HCG-Tests sind somit bei einer Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) weitere GKV-Zusatzleistungen in Form von regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen zu berücksichtigen.

In Tabelle 3-23 sind diesbezüglich folgende GKV-Leistungen hinterlegt:

- Augenärztliche Grundpauschale (EBM-Ziffern 06211 und 06212: für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)
- Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM-Ziffer 06225)

Diese EBM-Leistungen kommen jeweils pro Behandlungsfall und somit quartalsweise zur Abrechnung.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/13 = 0,31$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Bortezomib (Velcade®) als MonotherapieInfusionspauschale

Für Bortezomib als Bolus-Injektion wird pro Infusion EBM-Ziffer 02100 abgerechnet.

Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie kann laut Fachinformation maximal an 10,0 Zyklen à 4 Tagen gegeben werden (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Bei einer Erbringung von 40 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 10,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $40/10,0 = 4,0$ Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Auch im Rahmen einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) ist eine Kontrolle des Blutbilds erforderlich. Gemäß Velcade[®]-Fachinformation heißt es diesbezüglich:

„In Verbindung mit der VELCADE-Behandlung wurde über gastrointestinale und intrazerebrale Blutungen berichtet. Daher soll die Thrombozytenzahl vor jeder Gabe von VELCADE kontrolliert werden... Während der gesamten Behandlung mit VELCADE soll das Differentialblutbild engmaschig kontrolliert werden“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Das komplette Blutbild wird durch Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl wird je Gabe von Bortezomib (Velcade[®]) empfohlen. Bei einer Gabe an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus entspricht dies 4 abrechenbaren EBM-Leistungen je Zyklus.

Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie kann laut Fachinformation maximal an 10,0 Zyklen à 4 Tagen gegeben werden (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Bei einer Erbringung von 40 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 10,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $40/10,0 = 4,0$ Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Antivirale Prophylaxe

In der Fachinformation von Bortezomib (Velcade[®]) heißt es: „Bei mit VELCADE behandelten Patienten wird eine antivirale Prophylaxe empfohlen“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Laut Information eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen wird Aciclovir oral 3 x täglich à 400 mg gegeben.

Bei einem 21-tägigen Zyklus entspricht dies $3 \times 21 = 63$ Gaben Aciclovir zu je 400 mg.

Über einen Zeitraum von 10,0 Zyklen à 21 Tagen = 210 Tagen wird Aciclovir als antivirale Prophylaxe jeweils 210 mal à 3×400 mg gegeben.

Für die EBM-Leistungsabrechnung ergeben sich keine Konsequenzen, so dass nachfolgend lediglich die Arzneimittelkosten des Medikaments selbst zu berücksichtigen sind.

Neurologische Untersuchungen

In der Fachinformation zu Bortezomib (Velcade®) heißt es:

„Patienten sollen in regelmäßigen Abständen hinsichtlich jeglicher neuer oder sich verschlechternder Symptome oder Anzeichen, die auf eine PML als Bestandteil der Differentialdiagnose von ZNS-Störungen hinweisen, überwacht werden“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Prinzipiell wäre somit eine Neurologische Grundpauschale (EBM-Ziffern 16211 und 16212), ein Zuschlag für die neurologische Grundversorgung (EBM-Ziffer 16215), ein Zuschlag für die Gebührenordnungsposition 16215 (EBM-Ziffer 16217) und ein „Neurologisches Gespräch, neurologische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung“ (EBM-Ziffer 16220) abrechenbar. Da solche Untersuchungen jedoch nicht regelhaft erfolgen, bleiben diese nachfolgend unberücksichtigt.

Bortezomib (Velcade®)+Dexamethason (Dexa-CT®)

Bortezomib (Velcade®)

Infusionspauschale

Für Bortezomib als Bolus-Injektion wird pro Injektion EBM-Ziffer 02100 abgerechnet.

Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) kann laut Fachinformation maximal an 8,0 Zyklen à 4 Tagen gegeben werden.

Bei einer Erbringung von 32 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 8,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $32/8 = 4,0$ Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Auch im Rahmen einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade®) ist eine Kontrolle des Blutbilds erforderlich. Gemäß Velcade®-Fachinformation heißt es diesbezüglich:

„In Verbindung mit der VELCADE-Behandlung wurde über gastrointestinale und intrazerebrale Blutungen berichtet. Daher soll die Thrombozytenzahl vor jeder Gabe von VELCADE kontrolliert werden... Während der gesamten Behandlung mit VELCADE soll das Differentialblutbild engmaschig kontrolliert werden“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Das komplette Blutbild wird durch Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl wird je Gabe von Bortezomib (Velcade®) empfohlen. Bei einer Gabe an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus entspricht dies 4 abrechenbaren EBM-Leistungen je Zyklus.

Bortezomib (Velcade®) kann laut Fachinformation in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) maximal an 8,0 Zyklen à 4 Tagen gegeben werden (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Bei einer Erbringung von 32 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 8,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $32/8 = 4,0$ Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Antivirale Prophylaxe

In der Fachinformation von Bortezomib (Velcade®) heißt es: „Bei mit VELCADE behandelten Patienten wird eine antivirale Prophylaxe empfohlen“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Laut Information eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen wird Aciclovir oral 3 x täglich à 400 mg gegeben.

Bei einem 21-tägigen Zyklus entspricht dies $3 \times 21 = 63$ Gaben Aciclovir zu je 400 mg.

Über einen Zeitraum von 8 Zyklen à 21 Tagen = 168 Tagen wird Aciclovir als antivirale Prophylaxe 168 mal jeweils à 3 x 400 mg gegeben.

Für die EBM-Leistungsabrechnung ergeben sich keine Konsequenzen, so dass nachfolgend lediglich die Arzneimittelkosten des Medikaments selbst zu berücksichtigen sind.

Dexamethason (Dexa-CT®)

Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Dexamethason (Dexa-CT®) existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer Langzeittherapie mit Dexamethason sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt“ (AbZ-Pharma GmbH, 2013).

Neben den hämatologischen Untersuchungen sind somit bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) weitere GKV-Zusatzleistungen in Form von regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen zu berücksichtigen.

In Tabelle 3-23 sind diesbezüglich folgende GKV-Leistungen hinterlegt:

- Augenärztliche Grundpauschale (EBM-Ziffern 06211 und 06212: für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)
- Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM-Ziffer 06225)

Diese EBM-Leistungen kommen jeweils pro Behandlungsfall und somit quartalsweise zur Abrechnung. Da die Behandlungsdauer von Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) mit $8,0 \times 3 = 24,0$ Wochen begrenzt ist, kommen o. g. EBM-Leistungen pro Patient zweimalig zur Abrechnung.

Bei einer Erbringung von jeweils 2 EBM-Leistungen pro Patient pro Jahr und 8,0 Zyklen entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $2/8 = 0,25$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Infusionspauschale

Für Bortezomib als Bolus-Injektion wird pro Injektion EBM-Ziffer 02100 abgerechnet.

Bortezomib (Velcade[®]) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) kann laut Fachinformation pro Jahr an 17,4 Zyklen à 4 Tagen pro Zyklus gegeben werden.

EBM-Ziffer 02100 ist pro Patient und pro Jahr somit $[17 \times 4 + 1 \times 2] - 18 = 70 - 18 = 52$ mal abrechenbar. An den verbleibenden 18 Tagen (Tag 4 je Behandlungszyklus) wird auch pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) gegeben. Pro Behandlungstag kann hier nur eine EBM-Ziffer abgerechnet werden, so dass in diesen Fällen EBM-Ziffer 02101 zum Tragen kommt.

Bei einer Erbringung von 52 EBM-Leistungen und einer Anzahl von gerundet 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $52/17,4 = 2,99$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Auch im Rahmen einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) ist eine Kontrolle des Blutbilds erforderlich. Gemäß Velcade[®]-Fachinformation heißt es diesbezüglich:

„In Verbindung mit der VELCADE-Behandlung wurde über gastrointestinale und intrazerebrale Blutungen berichtet. Daher soll die Thrombozytenzahl vor jeder Gabe von VELCADE kontrolliert werden... Während der gesamten Behandlung mit VELCADE soll das Differentialblutbild engmaschig kontrolliert werden“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Das komplette Blutbild wird durch Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl wird je Gabe von Bortezomib (Velcade[®]) empfohlen. Bei einer Gabe an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus entspricht dies 4 abrechenbaren EBM-Leistungen je Zyklus.

Bortezomib (Velcade[®]) kann laut Fachinformation in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) pro Jahr an 17,4 Zyklen à 4 Tagen gegeben werden (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

EBM-Ziffer 32122 ist pro Patient und pro Jahr somit $17 \times 4 + 1 \times 2 = 70$ mal abrechenbar.

Bei einer Erbringung von 70 EBM-Leistungen und einer Anzahl von gerundet 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $70/17,4 = 4,02$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Antivirale Prophylaxe

In der Fachinformation von Bortezomib (Velcade[®]) heißt es: „Bei mit VELCADE behandelten Patienten wird eine antivirale Prophylaxe empfohlen“ (Janssen-Cilag International NV, 2015b).

Laut Information eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen wird Aciclovir oral 3 x täglich à 400 mg gegeben.

Über einen Zeitraum von 17,4 Zyklen à 21 Tagen = 365 Tagen wird Aciclovir als antivirale Prophylaxe jeweils 365 mal à 3 x 400 mg gegeben.

Für die EBM-Leistungsabrechnung ergeben sich keine Konsequenzen, so dass nachfolgend lediglich die Arzneimittelkosten des Medikaments selbst zu berücksichtigen sind.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)

Infusionspauschale

In der Fachinformation von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) heißt es:

„Für Dosen <90 mg wird Caelyx in 250 ml und für Dosen \geq 90 mg in 500 ml verdünnt. Dies kann dann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden“ (Janssen-Cilag International NV, 2015a).

Für die Infusion von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) kann bei einer Mindestdauer der Infusion von 60 Minuten EBM-Ziffer 02101 abgerechnet werden.

Die Anzahl der EBM-Leistungen beträgt 1x pro 21-tägigen Zyklus, jeweils einmal je Gabe von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®).

Insgesamt erfolgen somit pro Jahr 18 EBM-Leistungen angesichts von 17,4 Zyklen im Jahr sowie der Applikation von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) an Tag 4 eines jeden Behandlungszyklus (Janssen-Cilag International NV, 2015a).

Bei einer Erbringung von 18 EBM-Leistungen und einer Anzahl von gerundet 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $18/17,4 = 1,04$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Elektrokardiogramm (EKG)

In der Fachinformation zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) heißt es:

„Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die Caelyx verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.“

Laut Fachinformation von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) sind somit routinemäßige EKG-Kontrollen erforderlich. Bei einer entsprechenden Überweisung zum Kardiologen werden EKG-Kontrollen im Rahmen der sogenannten Zusatzpauschale Kardiologie I vergütet. Durch den Kardiologen wären in diesem Fall folgende EBM-Leistungen abrechenbar:

- EBM-Ziffer 13541: Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr
- EBM-Ziffer 13542: Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
- EBM-Ziffer 13543: Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13540 bis 13542 für die kardiologisch-internistische Grundversorgung
- EBM-Ziffer 13544: Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13543
- EBM-Ziffer 13545: Zusatzpauschale Kardiologie I

Alle oben genannten EBM-Leistungen erfolgen einmal pro Behandlungsfall und somit viermal im Jahr bzw. durchschnittlich 0,23 mal pro Behandlungszyklus.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/17,4 = 0,23$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Doppler-Echokardiographie mittels Duplex-Verfahren mit Farbcodierung

In der Fachinformation zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) heißt es:

„Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurffraktion durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraum-szintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit Caelyx[®] angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die oben genannten Tests und Methoden zur Kontrolle der Herzfunktion während einer Therapie mit einem Anthrazyklin, wie Doxorubicinhydrochlorid, sollten in der folgenden Reihenfolge angewendet werden: EKG-Kontrolle, Messung der linksventrikulären Auswurffraktion, Endomyokard-Biopsie.“

Da eine Echokardiographische Untersuchung bereits durch Zusatzpauschale Kardiologie I berücksichtigt ist, ist diese Untersuchung oben stehend bereits adressiert.

MUGA-Scan

Im Fachinformationstext findet auch die ärztliche Leistung MUGA-Scan Erwähnung (siehe oben).

Die EBM-Leistungen für den MUGA-Scan setzen sich aus insgesamt drei EBM-Ziffern zusammen. EBM-Ziffer 17330 entspricht der „Zusatzpauschale Szintigraphische Untersuchung des Herzmuskels (Belastungsuntersuchung)“. Eine weitere mögliche EBM-Leistung bildet in diesem Zusammenhang EBM-Ziffer 17331 („Zusatzpauschale Szintigraphische Untersuchung des Herzmuskels in Ruhe“). Zusätzlich zum Tragen käme theoretisch EBM-Ziffer 40520 („Kostenpauschale für die Sachkosten im Zusammenhang mit der Erbringung der Leistungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 17330, 17331 und 17310 bei Verwendung von ^{99m}Tc-markierten Perfusionsmarkern (Herz, Schilddrüse)“).

MUGA-Scans werden jedoch in Deutschland laut Befragung eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen faktisch nicht durchgeführt, so dass auch keine Angaben zur Anwendungshäufigkeit gemacht werden konnten. Aus diesem Grund bleiben diese EBM-Leistungen nachfolgend unberücksichtigt. Lediglich der EKG und die Echokardiographie werden durch die Kardiologische Gebührenordnungsposition abgebildet.

Untersuchung auf orale Ulzerationen

In der Fachinformation zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) heißt es:

„Patienten müssen in regelmäßigen Intervallen auf orale Ulzerationen oder andere orale Beschwerden, die auf ein sekundäres Mundhöhlenkarzinom hinweisen könnten, untersucht werden“ (Janssen-Cilag International NV, 2015a).

Laut Expertenbefragung besteht hierfür jedoch keine eigenständige EBM-Leistung. Vielmehr wird diese mittels der onkologischen Grund- und Zusatzpauschalen (EBM-Ziffern 13490, 13491 und 13492) abgedeckt.

Überwachung der Leberfunktion

In der Fachinformation zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) heißt es:

„Die Leberfunktion ist vor der Verabreichung von Caelyx mit üblichen klinischen Labortests, wie z. B. Bestimmung der ALT/AST (GPT/GOT), alkalischen Phosphatase und Bilirubin, zu ermitteln“ (Janssen-Cilag International NV, 2015a).

Folgende EBM-Leistungen zur Überwachung der Leberfunktion sind abrechenbar: Bilirubin (EBM-Ziffer 32058), Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068), GOT (EBM-Ziffer 32069) und GPT (EBM-Ziffer 32070).

Laut Expertenmeinung erfolgen die o. g. EBM-Leistungen zweimal pro Zyklus.

Bei einem 21-tägigen Behandlungszyklus und einer Anzahl von 17,4 Zyklen im Jahr sind demnach jeweils 36 individuelle EBM-Leistungen pro Jahr zur Überwachung der Leberfunktion abrechenbar.

Bei einer Erbringung von jeweils 36 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $36/17,4 = 2,07$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) als Monotherapie

Infusionspauschale

In der Fachinformation von Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) heißt es:

„Doxorubicin kann als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde oder als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden verabreicht werden“ (TEVA GmbH, 2014a). Da laut Aussage des fachkundigen niedergelassenen Hämatologen eine Kurzinfusion bei Behandlung von Myelom-Patienten mit Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] die Regel ist, kann EBM-Ziffer 02101 „Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika“ einmal pro Zyklus über sieben Zyklen abgerechnet werden.

Bei einer Erbringung von jeweils 7 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 7 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro 21-Tage-Zyklus.

Messung der Lungenfunktion und Untersuchung des Thorax

In der Fachinformation von Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) heißt es außerdem:

„Vor und während der Therapie mit Doxorubicin werden die folgenden Kontrolluntersuchungen empfohlen ... Röntgenaufnahmen der Lunge und des Thorax“ (TEVA GmbH, 2014a).

Laut Expertenbefragung findet eine Überweisung zum Pneumologen in der Regel bis zu zweimal pro Jahr statt. Obwohl bei einer Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) nicht von einer vollen Jahresbehandlung, sondern von einer Behandlung über sieben Zyklen à 21 Tage ausgegangen wird, so wird nachfolgend dennoch die Annahme einer durchschnittlich zweimaligen Überweisung zum Pneumologen getroffen, da eine zweimalige Kontrolle („vor und während der Therapie“) vorgeschrieben ist. Diesbezüglich sind individuelle EBM-Leistungen jeweils zweimalig abrechenbar, wie nachfolgend dargestellt.

Die Grundpauschale der pneumologischen Gebührenordnungspositionen beinhaltet als obligaten Leistungsinhalt den persönlichen Arzt-Patienten-Kontakt. Abrechenbar sind hierbei die EBM-Ziffer 13641 als Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr, sowie EBM-Ziffer 13642 als Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres.

EBM-Ziffer 13644 beinhaltet den Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13641 und 13642 für die pneumologisch-internistische Grundversorgung.

EBM-Ziffer 13646 beinhaltet einen weiteren Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13644.

Ebenfalls abrechenbar ist EBM-Ziffer 13650: „Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex“. Als obligater Leistungsinhalt ist hierbei die „Ganzkörperplethysmographische Lungenfunktionsdiagnostik mit grafischer(-en) Registrierung(en)“ aufgeführt.

EBM-Ziffer 13675 beinhaltet die „Zusatzpauschale Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie oder Betreuung im Rahmen der Nachsorge“. Als obligater Leistungsinhalt ist hier die „Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten onkologischen Erkrankung“ angegeben.

Eine weitere EBM-Leistung, die im Rahmen eines pneumologischen Facharztbesuchs abgerechnet werden kann, ist EBM-Ziffer 34242: „Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung“. Als obligater Leistungsinhalt sind hierbei die „Aufnahmen der Brustorgane in mindestens 2 Ebenen, sowie Durchleuchtung(en)“ ausgewiesen.

Alle o. g. EBM-Leistungen werden laut Expertenaussage zweimal pro Jahr, einmal vor und einmal während der Behandlung, durchgeführt.

Bei einer Erbringung von jeweils 2 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 7 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $2/7 = 0,29$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Blutuntersuchungen durch individuelle Laborleistungen

Gemäß Fachinformation von Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) sind folgende Blutuntersuchungen vorgeschrieben:

„Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, AST, ALT, LDH, Bilirubin, Harnsäure. Vor jedem Behandlungszyklus sollten Gesamtleukozytenzahl und Leukozytendifferenzial, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl bestimmt werden“ (TEVA GmbH, 2014a).

Viele der o. g. Untersuchungen lassen sich ähnlich wie bei der Myelombehandlung mit anderen Wirkstoffen mittels der EBM-Ziffer 32122: „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abdecken.

Weitere für eine Myelombehandlung mit Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) relevante EBM-Leistungen sind: Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer 32058), Kontrolle Harnsäure (EBM-Ziffer 32064), Leberfunktionstest – GOT (ALT) (EBM-Ziffer 32069), Leberfunktionstest – GPT (AST) (EBM-Ziffer 32070) und Kontrolle LDH (EBM-Ziffer 32075).

Laut Expertenmeinung erfolgt eine Kontrolle o. g. Laborwerte zweimal pro Zyklus à 21 Tage.

Bei einer Behandlung an sieben Zyklen à 21 Tage werden die o. g. Laboruntersuchungen demnach 14 mal vorgenommen.

Bei einer Erbringung von jeweils 14 EBM-Leistungen und einer Anzahl von 7,0 Zyklen entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $14/7 = 2,00$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Kontrolle der Herzfunktion

In der Fachinformation von Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) wird eine

„regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (LVEF beispielsweise durch EKG, UKG und Radionuklidventrikulographie [MUGA]“ vorgegeben (TEVA GmbH, 2014a).

Diese Beschreibung ist der Beschreibung entsprechender zusätzlicher GKV-Leistungen bei Behandlung des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (Caelyx[®]) sehr ähnlich.

Analog der Ausweisungen beim pegylierten liposomalen Doxorubicin wird nachfolgend davon ausgegangen, dass EKG und Echokardiographie bei einem Kardiologen im Rahmen der kardiologischen Gebührenordnungsposition durchgeführt werden, da beide Leistungen dort über die Grund- und Zusatzpauschalen abrechenbar sind. Diese Grund- und Zusatzpauschalen sind alle pro Behandlungsfall und somit einmal pro Quartal abrechenbar.

Da die maximale Behandlungsdauer mit Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) in der Regel sieben dreiwöchige Zyklen und somit 21 Wochen beträgt, wird in Tabelle 3-23 und den nachfolgenden Berechnungen von einer zweimaligen Abrechnung pro Jahr ausgegangen.

Bei einer Erbringung von jeweils 2 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 7,0 Zyklen entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $2/7,0 = 0,29$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Untersuchung auf orale Ulzerationen

In der Fachinformation zu Doxorubicinhydrochlorid (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) wird eine „Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen“ empfohlen (TEVA GmbH, 2014a). Laut Befragung des niedergelassenen Hämatologen besteht hierfür jedoch keine eigenständige EBM-Leistung. Vielmehr wird diese mittels der onkologischen Grund- und Zusatzpauschalen (EBM-Ziffern 13490, 13491 und 13492) abgedeckt.

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) als Monotherapie

Infusionspauschale

Im Fachinformationstext von Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) heißt es: „Vincristinsulfat wird intravenös mittels einer Infusion oder als Bolusinjektion von mindestens einer Minute Dauer über den Schlauch einer laufenden Infusion appliziert“ (TEVA GmbH, 2014b).

Hierfür ist 52 mal im Jahr (einmal wöchentlich) EBM-Ziffer 02100 abrechenbar. Bei einer Erbringung von 52 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 52 Zyklen entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro einwöchigen Zyklus.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

In der Fachinformation von Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) heißt es:

„Vor und nach Verabreichung jeder Dosis ist ein weißes Blutbild anzufertigen“ (TEVA GmbH, 2014b).

Die EBM-Leistung „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ (EBM-Ziffer 32122) deckt alle o. g. Aspekte der Blutuntersuchung ab. Nachfolgend wird laut Aussage eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen angenommen, dass die oben beschriebene EBM-Leistung einmal je Behandlungszyklus und somit wöchentlich zur Abrechnung kommt.

Bei einer Erbringung von 52 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 52 Zyklen entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro einwöchigen Zyklus.

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

Cyclophosphamid (Endoxan[®])

Infusionspauschale

In der Fachinformation von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) heißt es:

„Die Applikation kann als Bolusinjektion oder Kurzinfusion erfolgen. Die intravenöse Anwendung der Lösung sollte bevorzugt als Infusion durchgeführt werden“ (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Aufgrund der Infusionsdauer ist EBM-Ziffer 02101 für die „Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika“ abrechenbar.

Die EBM-Leistung erfolgt einmal je 21-tägigen Zyklus, jeweils je Gabe Cyclophosphamid (Endoxan[®]). Insgesamt erfolgen pro Jahr 18 EBM-Leistungen angesichts von 17,4 Zyklen im Jahr sowie der Applikation von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus.

Bei einer Erbringung von 18 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $18/17,4 = 1,03$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Urologische Untersuchungen

In der Fachinformation von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) heißt es:

„Vor dem Therapiebeginn müssen etwaige Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündungen sowie Infektionen und Elektrolytstörungen ausgeschlossen bzw. behoben werden“ (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Im Rahmen einer urologischen Behandlung bei Behandlungsbeginn mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) sind diverse Grund- und Zusatzpauschalen sowie Zuschläge aus dem EBM-Katalog abrechenbar. Die individuellen EBM-Leistungen sind nachfolgend aufgeführt.

Die Grundpauschale der urologischen Gebührenordnungspositionen beinhaltet als obligaten Leistungsinhalt den persönlichen Arzt-Patienten-Kontakt. Abrechenbar sind hierbei die EBM-Ziffer 26211 als Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr, sowie EBM-Ziffer 26212 als Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres.

EBM-Ziffer 26220 beinhaltet den Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 26211 und 26212 für die urologische Grundversorgung.

EBM-Ziffer 26222 beinhaltet einen weiteren Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 26220.

Ebenfalls abrechenbar ist EBM-Ziffer 32031: „Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile“.

Mit Ausnahme von EBM-Ziffer 32031 werden alle übrigen EBM-Leistungen lediglich bei Behandlungsbeginn abgerechnet.

Bei einer Erbringung von einer EBM-Leistung pro Jahr und einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $1/17,4 = 0,06$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Die Abrechnung von EBM-Ziffer 32031 („Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile“) erfolgt einmal pro Quartal.

Bei einer Erbringung von vier EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $4/17,4 = 0,23$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Antiemese

In der Fachinformation zu Cyclophosphamid (Endoxan[®]) heißt es:

„auf die rechtzeitige Gabe von Antiemetika ... ist zu achten ... Die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika, zu Vorbeugung und zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen sind zu beachten“ (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Zur Antiemese wird laut Aussage eines fachkundigen, niedergelassenen Hämatologen ein 5-HT₃ Antagonist (also ein Setron, z. B. Granisetron), als Kurzinfusion vor der Gabe von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) appliziert. Die Leistung erfolgt jeweils einmal pro Zyklus vor jeder Cyclophosphamid-Gabe mit einer Dosis von 2 mg.

Über die gesamte Behandlungsdauer eines rezidivierten und/oder refraktären Myelom-Patienten mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) wird Granisteron insgesamt 18 mal pro Jahr als Kurzinfusion appliziert.

Bei einer Erbringung von 18 Gaben Granisetron pro Jahr und einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies durchschnittlich $18/17,4 = 1,03$ Gaben pro 21-Tage-Zyklus.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß Endoxan[®]-Fachinformation wird die Vorgehensweise zur Kontrolle der Blutwerte konkretisiert. Demzufolge heißt es:

„Bei allen Patienten ist während der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Blutwerte erforderlich.

- Die Leukozytenzahl muss vor jeder Gabe und auch regelmäßig während der Behandlung kontrolliert werden (in Abständen von 5 bis 7 Tagen zu Beginn der Therapie... Bei einer Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen in Abständen von etwa 14 Tagen).
- Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert sind vor jeder Gabe und in angemessenen Abständen nach der Gabe zu kontrollieren“ (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Die EBM-Leistung „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ (EBM-Ziffer 32122) deckt alle o. g. Aspekte der Blutuntersuchung ab. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

In Tabelle 3-23 wird im Kontext von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) von einer wöchentlichen Blutuntersuchung ausgegangen. Zum einen entspricht dies den Anforderungen einer anfänglichen, regelmäßigen Untersuchung der Leukozytenzahl alle 7 Tage. Eine Gabe von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) erfolgt zudem alle drei Wochen (siehe (Baxter Oncology GmbH, 2015)). Eine Kontrolle von „Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert ... vor jeder Gabe und in angemessenen Abständen nach der Gabe“ ließe hier eine wöchentliche Untersuchung sinnvoll erscheinen, zumal dies der kleinste gemeinsame Nenner gegenüber dem o. g. 14-tägigen Abstand bei der Untersuchung der Leukozytenzahl wäre. Im Rahmen der Befragung des eingangs erwähnten, fachkundigen niedergelassenen Hämatologen, wurde die Hypothese einer wöchentlichen Untersuchung des Blutbilds im Rahmen einer Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) bestätigt.

Pro Jahr wird ein „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ 52 mal durchgeführt.

Bei einem Behandlungszyklus à 21 Tage ergibt sich hieraus für EBM-Ziffer 32122 („Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“) eine Leistungsabrechnung in Höhe von $52/17,4 = 2,99$ mal je Behandlungszyklus.

Prednisolon (Decortin® H)Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Prednisolon (Decortin® H) existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer langdauernden Therapie mit Decortin® H sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt“ (Merck Serono GmbH, 2014).

Somit ist eine Augenärztliche Grundpauschale sowie ein Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte abrechenbar (siehe EBM-Ziffern 06211 und 06212, sowie EBM-Ziffer 06225). Diese EBM-Leistungen kommen jeweils pro Behandlungsfall und somit quartalsweise zur Abrechnung.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 17,4 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/17,4 = 0,23$ EBM-Leistungen pro 21-Tage-Zyklus.

Osteoporose-Prophylaxe

In der Fachinformation von Prednisolon (Decortin® H) heißt es:

„Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist ... Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr“.

Laut Aussage des fachkundigen, niedergelassenen Hämatologen wird jedoch keine abrechenbare Osteoporose-Prophylaxe vorgenommen, so dass an dieser Stelle keine zusätzlichen bzw. quantifizierbaren EBM-Leistungen angesetzt werden.

Melphalan (Alkeran®)+Prednisolon (Decortin® H)Melphalan (Alkeran®)Infusionspauschale

In der Fachinformation von Melphalan (Alkeran®) heißt es hinsichtlich der Infusion von Melphalan (Alkeran®):

„Es wird empfohlen, das rekonstituierende Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung direkt zu injizieren.“

In diesem Zusammenhang kann die intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101) abgerechnet werden.

Die Infusionstherapie wird je Zyklus jeweils einmal, an Tag 1 eines 4- bzw. 6-wöchigen Behandlungszyklus, abgerechnet. Die EBM-Ziffer 02101 („Infusionstherapie“) wird im Fall eines 4-wöchigen Behandlungszyklus 13 mal pro Jahr, und im Fall eines 6-wöchigen Behandlungszyklus neunmal pro Jahr abgerechnet.

Bei einer Erbringung von 13 EBM-Leistungen pro Jahr im Fall von vierwöchigen Zyklen und einer Anzahl von 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von einer EBM-Leistung pro 28-Tage-Zyklus.

Bei einer Erbringung von 9 EBM-Leistungen pro Jahr im Fall von sechswöchigen Zyklen und einer Anzahl von 8,7 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $9/8,7 = 1,03$ EBM-Leistungen pro 42-Tage-Zyklus.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Der Text in der Alkeran[®]-Fachinformation lautet hinsichtlich erforderlicher Blutuntersuchungen wie folgt:

„Da Melphalan ein stark myelosuppressives Mittel ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich ... Das Blutbild sollte mindestens 4 Wochen lang in kurzen Zeitabständen überwacht werden“ (Aspen Pharma Trading Limited, 2014).

Das komplette Blutbild wird mittels Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 abrechenbar.

Laut Aussage des fachkundigen, niedergelassenen Hämatologen wird im Rahmen einer MP-Behandlung das Blutbild wöchentlich kontrolliert. Dies entspricht 4 EBM-Leistungen innerhalb eines vierwöchigen Zyklus und 6 EBM-Leistungen innerhalb eines sechswöchigen Zyklus.

Pro Jahr erfolgt bei einer Behandlung mit Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) eine Abrechnung von 52 individuellen EBM-Laborleistungen, unabhängig von der Zyklusdauer.

Bei einer Erbringung von 52 EBM-Leistungen pro Jahr im Fall von sechswöchigen Zyklen und einer Anzahl von 8,7 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $52/8,7 = 6$ EBM-Leistungen pro 42-Tage-Zyklus.

Bei einer Erbringung von 52 EBM-Leistungen pro Jahr im Fall von vierwöchigen Zyklen und einer Anzahl von 13 Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von $52/13 = 4$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Prednisolon (Decortin® H)

Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Prednisolon (Decortin® H) existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer langdauernden Therapie mit Decortin® H sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt“ (Merck Serono GmbH, 2014).

Ebenfalls abrechenbar sind somit die Augenärztliche Grundpauschale (siehe EBM-Ziffern 06211 und 06212) sowie ein Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (siehe EBM-Ziffer 06225). Diese EBM-Leistungen kommen jeweils einmal pro Behandlungsfall und somit quartalsweise zur Abrechnung.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 13,0 vierwöchigen Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/13 = 0,31$ EBM-Leistungen pro 28-Tage-Zyklus.

Bei einer Erbringung von jeweils 4 EBM-Leistungen pro Jahr und einer Anzahl von gerundet 8,7 sechswöchigen Zyklen pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $4/8,7 = 0,46$ EBM-Leistungen pro 42-Tage-Zyklus.

Interferon alfa-2b (IntronA®) als Monotherapie

Augenärztliche Untersuchungen

In der Fachinformation von Interferon alfa-2b (IntronA®) heißt es:

„Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen“ (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013).

Im Rahmen einer Behandlung von Myelom-Patienten mit Interferon alfa-2b ist somit, jeweils zu Behandlungsbeginn, eine Augenärztliche Grundpauschale abrechenbar. Die relevanten EBM-Ziffern sind EBM 06211 (für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr), sowie EBM-Ziffer 06212 (Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres). Gleichzeitig kann EBM-Ziffer 06225 („Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte“) abgerechnet werden.

Bei einer Erbringung von jeweils einer EBM-Leistung pro Jahr und einer Anzahl von 156 Gaben im Jahr entspricht dies $1/156 = 0,01$ EBM-Leistungen pro Gabe Interferon alfa-2b (IntronA®).

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Laut Fachinformation von Interferon alfa-2b (IntronA[®]) ist folgende Information bezüglich Blutuntersuchungen zu finden:

„Die üblichen hämatologischen und klinischchemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen“ (Merck Sharp & Dohme Limited, 2013).

Viele der o. g. Untersuchungen lassen sich ähnlich wie bei der Myelombehandlung mit anderen Wirkstoffen mittels der EBM-Ziffer 32122: „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abdecken.

Bei einer Erbringung von jeweils 18 EBM-Leistungen pro Jahr (alle drei Wochen, laut Aussage des fachkundigen niedergelassenen Hämatologen) und einer Anzahl von 156 Gaben pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $18/156 = 0,12$ EBM-Leistungen pro Gabe.

Weitere Laboruntersuchungen

Weitere für eine Myelombehandlung mit Interferon alfa-2b (IntronA[®]) relevante EBM-Leistungen sind:

Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer 32058), Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM-Ziffer 32066), Leberfunktionstest – GOT (ALT) (EBM-Ziffer 32069), Leberfunktionstest – GPT (AST) (EBM-Ziffer 32070), Leberfunktionstest – Gamma-GT (EBM-Ziffer 32071), Elektrolyte – Kalium (EBM-Ziffer 32081) und eine Serum-Proteinmessung mit den Leistungen EBM-Ziffer 32103 - Immunglobulin A (Gesamt-IgA), EBM-Ziffer 32104 - Immunglobulin G (Gesamt-IgG) und EBM-Ziffer 32105 - Immunglobulin M (Gesamt-IgM).

Bei einer Erbringung von jeweils 18 EBM-Leistungen pro Jahr (alle drei Wochen, außer Immunglobulin-Untersuchungen) und einer Anzahl von 156 Gaben pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $18/156 = 0,12$ EBM-Leistungen pro Gabe.

Bei einer Erbringung von jeweils 6,5 EBM-Leistungen pro Jahr im Fall der Immunglobulin-Untersuchungen (laut Aussage des fachkundigen niedergelassenen Hämatologen alle acht Wochen) und einer Anzahl von 156 Gaben pro Jahr entspricht dies einer durchschnittlichen Erbringung von jeweils $6,5/156 = 0,04$ EBM-Leistungen pro Gabe.

Best Supportive Care

Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care fällt patientenindividuell unterschiedlich aus, so dass auch eine Quantifizierung zusätzlicher GKV-Leistungen im Sinne von Ressourcenverbräuchen und Jahresdurchschnittskosten nicht möglich ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Infusion [EBM-Ziffer 02100] | 5,85 |
| Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (Dauer mind. 60 Minuten) [EBM-Ziffer 02101] | 16,13 |
| augenärztliche Grundpauschale (Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr) [EBM-Ziffer 06211] | 13,05 (127 Punkte) |
| augenärztliche Grundpauschale (Grundpauschale ab 60. Lebensjahr) [EBM-Ziffer 06212] | 15,41 (150 Punkte) |
| Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM-Ziffer 06225] | 11,40 (111 Punkte) |
| Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM-Ziffer 13541] | 21,26 (207 Punkte) |
| Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM-Ziffer 13542] | 21,98 (214 Punkte) |
| Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13540 bis 13542 für die kardiologisch-internistische Grundversorgung [EBM-Ziffer 13543] | 4,21 (41 Punkte) |
| Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13543 [EBM-Ziffer 13544] | 1,13 (11 Punkte) |
| Zusatzpauschale Kardiologie I [EBM-Ziffer 13545] | 69,75 (679 Punkte) |
| pneumologische Grundpauschale (Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr) [EBM-Ziffer 13641] | 20,75 (202 Punkte) |
| pneumologische Grundpauschale (Grundpauschale ab 60. Lebensjahr) [EBM-Ziffer 13642] | 21,57 (210 Punkte) |
| Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13640 bis 13642 für die pneumologisch- internistische Grundversorgung [EBM Ziffer 13644] | 4,21 (42 Punkte) |
| Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13644 [EBM Ziffer 13646] | 1,13 (11 Punkte) |
| Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM-Ziffer 13650] | 38,72 (377 Punkte) |
| Zusatzpauschale Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie oder Betreuung im Rahmen der Nachsorge [EBM-Ziffer 13675] | 19,62 (191 Punkte) |
| Urologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM-Ziffer 26211] | 17,05 (166 Punkte) |
| Urologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM-Ziffer 26212] | 20,34 (198 Punkte) |
| Zuschlag für die urologische Grundversorgung [EBM-Ziffer 26220] | 3,60 (35 Punkte) |
| Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 26220 [EBM-Ziffer 26222] | 0,92 (9 Punkte) |
| Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile [EBM-Ziffer 32031] | 0,25 |
| Bilirubin gesamt [EBM-Ziffer 32058] | 0,25 |
| Harnsäure [EBM-Ziffer 32064] | 0,25 |

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|---|
| Kreatinin (Jaffé Methode) [EBM-Ziffer 32066] | 0,25 |
| Alkalische Phosphatase [EBM-Ziffer 32068] | 0,25 |
| GOT [EBM-Ziffer 32069] | 0,25 |
| GPT [EBM-Ziffer 32070] | 0,25 |
| Gamma-GT [EBM-Ziffer 32071] | 0,25 |
| LDH [EBM-Ziffer 32075] | 0,25 |
| Kalium [EBM-Ziffer 32081] | 0,25 |
| Gesamt-IgA [EBM-Ziffer 32103] | 0,60 |
| Gesamt-IgG [EBM-Ziffer 32104] | 0,60 |
| Gesamt-IgM [EBM-Ziffer 32105] | 0,60 |
| Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM-Ziffer 32122] | 1,10 |
| Schwangerschaftsnachweis [EBM-Ziffer 32132] | 1,30 |
| Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG) [EBM-Ziffer 32352] | 6,10 |
| Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM Ziffer 34242] | 30,30 (295 Punkte) |
| <i>Infektionsprophylaxe:</i> ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 0,96 pro Tag |
| <i>Anti-emetische Prophylaxe:</i> GRANISETRON DENK; 5 x 1 mg/ml [PZN 07 718 568] (i. v.) | 22,23 pro Zyklus à 21 Tage (2/5 von 5 x 1 mg/ml) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der oben stehenden Tabelle 3-24 sind die Kosten pro EBM-Leistung in Euro angegeben. Diese sind dem aktuellen EBM-Katalog (3. Quartal 2015) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu entnehmen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2015).

In zwei Fällen wurden zudem Arzneimittelpreise aus der Lauer-Taxe zwecks Ermittlung der Kosten zweier zusätzlicher Arzneimittelbehandlungen herangezogen. Hierbei handelt es sich zum einen um die Kosten von Aciclovir in Tablettenform (ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten, 35 St.) im Kontext einer antiviralen Prophylaxe, die laut Fachinformation im Rahmen einer Bortezomib-(Velcade[®])-Behandlung zum Einsatz kommt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015a).

Bei dem zweiten Arzneimittel handelt es sich um Granisetron (GRANISETRON DENK, 5 x 1 mg/ml), eine Infusionslösung zur anti-emetischen Prophylaxe, die laut Fachinformation bei einer Cyclophosphamid-(Endoxan[®])-Behandlung zum Einsatz kommt (LAUER-FISCHER GmbH, 2015j).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus

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

Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 20,90 | 16.782,70 - 47.840,10 |
| | | Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten) | 0,44 | 353,32 - 1.007,16 |
| | | Choriongonadotropin (HCG und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten) | 2,06 | 1.654,18 - 4.715,34 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Pomalidomid (IMNOVID®) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 52,20 | 48.147,88 - 137.248,44 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 61,64 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 45,60 | 36.616,80 - 104.378,40 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) als Monotherapie | Palliativtherapie maligner Tumoren. | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 52,20 | 48.147,88 - 137.248,44 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|--|---|---|--|
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 61,64 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 45,60 | 36.616,80 - 104.378,40 |
| Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 20,90 | 16.782,70 - 47.840,10 |
| | | Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten) | 0,44 | 353,32 - 1.007,16 |
| | | Choriongonadotropin (HCG und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten) | 2,06 | 1.654,18 - 4.715,34 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 52,20 | 48.147,88 - 137.248,44 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 61,64 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 45,60 | 36.616,80 - 104.378,40 |
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Infusion intravenös [EBM 02100] | 234,00 | 187.902,00 - 535.626,00 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 44,00 | 35.332,00 - 100.716,00 |
| | | ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 201,60 | 161.884,80 - 461.462,40 |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombi- | Behandlung erwachsener Patienten mit progressi- | Infusion intravenös [EBM 02100] | 187,20 | 150.321,60 - 428.500,80 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|---|---|---|--|
| nation mit Dexamethason (Dexa-CT®) | vem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 35,20 | 28.265,60 - 80.572,80 |
| | | ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 161,28 | 129.507,84 - 369.169,92 |
| Dexamethason (Dexa-CT®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 26,10 | 24.073,94 - 68.624,22 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 30,82 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 22,80 | 18.308,40 - 52.189,20 |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Infusion intravenös [EBM 02100] | 304,20 | 244.272,60 - 696.313,80 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 77,00 | 61.831,00 - 176.253,00 |
| | | ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) [PZN 06977931] (oral) | 350,40 | 281.371,20 - 802.065,60 |
| Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) | | Infusionstherapie (Dauer mind. 60 min) [EBM 02101] | 290,34 | 233.143,02 - 664.588,26 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 13541] | 85,04 | 70.182,20 - 200.058,60 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 13542] | 87,92 | |
| | | Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13540 bis 13542 für die kardiologisch-internistische Grundversorgung [EBM 13543] | 16,84 | 13.522,52 - 38.546,76 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|---|---|---|--|
| | | Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13543 [EBM 13544] | 4,52 | 3.629,56 - 10.346,28 |
| | | Zusatzpauschale Kardiologie I [EBM 13545] | 279,00 | 224.037,00 - 638.631,00 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Bilirubin gesamt [EBM 32058] | 9,00 | 7.227,00 - 20.601,00 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Alkalische Phosphatase [EBM 32068] | 9,00 | 7.227,00 - 20.601,00 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GOT [EBM 32069] | 9,00 | 7.227,00 - 20.601,00 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GPT [EBM 32070] | 9,00 | 7.227,00 - 20.601,00 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 112,91 | 90.666,73 - 258.450,99 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 13541] | 42,52 | 35.091,10 - 100.029,30 |
| | | Kardiologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 13542] | 43,96 | |
| | | Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13540 bis 13542 für die kardiologisch-internistische Grundversorgung [EBM 13543] | 8,42 | 6.761,26 - 19.273,38 |
| | | Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13543 [EBM 13544] | 2,26 | 1.814,78 - 5.173,14 |
| | | Zusatzpauschale Kardiologie I [EBM 13545] | 139,50 | 112.018,50 - 319.315,50 |
| | | pneumologische Grundpauschale (6. - 59. Lebensjahr) [EBM 13641] | 41,50 | 34.404,37 - 98.071,75 |
| | | pneumologische Grundpauschale (ab 60. Lebensjahr) [EBM 13642] | 43,14 | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|---|--|---|--|
| | | Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13460 bis 13642 für die pneumologisch-internistische Grundversorgung [EBM 13644] | 8,42 | 6.761,26 - 19.273,38 |
| | | Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 13644 [EBM 13646] | 2,26 | 1.814,78 - 5.173,14 |
| | | Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM 13650] | 77,44 | 62.184,32 - 177.260,16 |
| | | Zusatzpauschale Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie oder Betreuung im Rahmen der Nachsorge [EBM 13675] | 39,24 | 31.509,72 - 89.820,36 |
| | | Röntgenüberichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM 34242] | 60,60 | 48.661,80 - 138.713,40 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Bilirubin [EBM 32058] | 3,50 | 2.810,50 - 8.011,50 |
| | | Kontrolle Harnsäure [EBM 32064] | 3,50 | 2.810,50 - 8.011,50 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Alkalische Phosphatase [EBM 32068] | 3,50 | 2.810,50 - 8.011,50 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GOT (ALT) [EBM 32069] | 3,50 | 2.810,50 - 8.011,50 |
| | | Überwachung Leberfunktion. GPT (AST) [EBM 32070] | 3,50 | 2.810,50 - 8.011,50 |
| | | Kontrolle LDH [EBM 32075] | 3,50 | 2.810,50 - 8.011,50 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 15,40 | 12.366,20 - 35.250,60 |
| Vincristin (Vincristinsulfat- | Behandlung von Multiplem Myelom | Infusion intravenös [EBM 02100] | 304,20 | 244.272,60 - 696.313,80 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|---|---|---|--|
| TEVA[®] als Monotherapie | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 57,20 | 45.931,60 - 130.930,80 |
| Cyclophosphamid (Endoxan[®]) (in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H)) | Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednisolon) | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 290,34 | 233.143,02 - 664.588,26 |
| | | Urologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 26211] | 17,05 | 15.859,25 - 45.207,75 |
| | | Urologische Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 26212] | 20,34 | |
| | | Zuschlag für die urologische Grundversorgung [EBM 26220] | 3,60 | 2.890,80 - 8.240,40 |
| | | Zuschlag für Gebührenordnungsposition 26220 [EBM 26222] | 0,92 | 738,76 - 2.105,88 |
| | | Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile [EBM 32031] | 1,00 | 803,00 2.289,00 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 57,20 | 45.931,60 - 130.930,80 |
| | | Antiemetikum – GRANISETRON DENK 5 x 1 mg/ml (2 mg als Kurzinfusion) | 400,14 | 321.312,42 - 915.920,46 |
| Prednisolon (Decortin[®] H) in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) | Multiples Myelom (Plasmozytom) | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59 Lebensjahr [EBM 06211] | 52,20 | 48.147,88 - 137.248,44 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 61,64 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 45,60 | 36.616,80 - 104.378,40 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|---|--|--|---|--|
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (vierwöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 209,69 | 168.381,07 - 479.980,41 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 57,20 | 45.931,60 - 130.930,80 |
| Prednisolon (Decortin® H) in Kombination mit Melphalan (Alkeran®) (vierwöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 52,20 | 48.147,88 - 137.248,44 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 61,64 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 45,60 | 36.616,80 - 104.378,40 |
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (sechswöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika [EBM 02101] | 145,17 | 116.571,51 - 332.294,13 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 57,20 | 45.931,60 - 130.930,80 |
| Prednisolon (Decortin® H) in Kombination mit Melphalan (Alkeran®) (sechswöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59 Lebensjahr [EBM 06211] | 52,20 | 48.147,88 - 137.248,44 |
| | | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 61,64 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 45,60 | 36.616,80 - 104.378,40 |
| Interferon alfa-2b (IntronA®) | Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %-ige | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr [EBM 06211] | 13,05 | 12.036,97 - 34.312,11 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; 803 – 2.289 Patienten |
|--|--|--|---|--|
| | Reduktion des Myelom-Proteins). | Augenärztliche Grundpauschale. Für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres [EBM 06212] | 15,41 | |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte [EBM 06225] | 11,40 | 9.154,20 - 26.094,60 |
| | | Überwachung Leberfunktion. Bilirubin [EBM 32058] | 4,50 | 3.613,50 - 10.300,50 |
| | | Kreatinin (Jaffé Methode) [EBM-Ziffer 32066] | 4,50 | 3.613,50 - 10.300,50 |
| | | Leberfunktionstest – GOT (ALT) [EBM 32069] | 4,50 | 3.613,50 - 10.300,50 |
| | | Leberfunktionstest – GPT (AST) [EBM 32070] | 4,50 | 3.613,50 - 10.300,50 |
| | | Leberfunktionstest – Gamma-GT [EBM 32071] | 4,50 | 3.613,50 - 10.300,50 |
| | | Elektrolyte - Kalium [EBM 32081] | 4,50 | 3.613,50 - 10.300,50 |
| | | Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122] | 19,80 | 15.899,40 - 45.322,20 |
| | | Immunglobulin A (Gesamt-IgA) [EBM 32103] | 3,90 | 3.131,70 - 8.927,10 |
| | | Immunglobulin G (Gesamt-IgG) [EBM 32104] | 3,90 | 3.131,70 - 8.927,10 |
| | | Immunglobulin M (Gesamt-IgM) [EBM 32105] | 3,90 | 3.131,70 - 8.927,10 |
| Best Supportive Care | Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. | patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht quantifizierbar | | |

Tabelle 3-25 stellt die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid (IMNOVID®), die Begleitmedikation Dexamethason (DexaCT®), sowie für die vom G-BA genannten Wirkstoffe, die als mögliche zielgerichtete Thera-

pien, entweder als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie infrage kommen, dar. Neben der Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung sind jeweils die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr, sowie die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro angegeben. Hierbei wird die in Abschnitt 3.2.4 dargelegte Spanne, bestehend aus der Untergrenze und der Obergrenze der Zielpopulation, dargestellt.

Nachfolgend werden je Wirkstoff Hintergrundinformationen zu der Berechnung der Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro bereitgestellt. Die Kalkulation der Zusatzkosten für die Zielpopulation bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (803 - 2.289 Patienten) erfolgt durch die Multiplikation der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation mit den Zusatzkosten pro Patient und pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID®) insgesamt 19 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $19 \times 1,10 \text{ €} = 20,90 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Ober- und Untergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 16.782,70 € - 47.840,10 €.

Schwangerschaftsnachweis

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32132 bei einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID®) insgesamt 13 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,30 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $13 \times 1,30 \text{ €} = 16,90 \text{ €}$. Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von $2,6 \% \times 16,90 \text{ €} = 0,44 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 353,32 € - 1.007,16 €.

Choriongonadotropin (HCG und/oder β-HCG)

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32352 bei einer Behandlung mit Pomalidomid (IMNOVID®) insgesamt 13 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 6,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $13 \times 6,10 \text{ €} = 79,30 \text{ €}$. Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch ge-

nommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von $2,6 \% \times 79,30 \text{ €} = 2,06 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 1.654,18 € - 4.715,34 €.

Pomalidomid (IMNOVID®) insgesamt

Es ergeben sich für Pomalidomid (IMNOVID®) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$20,90 \text{ €} + 0,44 \text{ €} + 2,06 \text{ €} = 23,40 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Pomalidomid (IMNOVID®) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 23,40 \text{ €} = 18.790,20 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 23,40 \text{ €} = 53.562,60 \text{ €}$$

Dexamethason (Dexa-CT®)

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 jeweils viermal, nämlich einmal pro Quartal, abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 13,05 \text{ €} + 82,0 \% \times 15,41 \text{ €} = 14,99 \text{ €}$ bzw. $4 \times 14,99 \text{ €} = 59,96 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 48.147,88 € - 137.248,44 €.

Pro Jahr wird zudem EBM-Ziffer 06225 (Zuschlag für die augenärztliche Behandlung) jeweils einmal pro Behandlungsfall, also viermal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 11,40 €. Es ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von $4 \times 11,40 \text{ €} = 45,60 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 36.616,80 € - 104.378,40 €.

Dexamethason (Dexa-CT®) insgesamt

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT®) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$4 \times 14,99 \text{ €} + 4 \times 11,40 \text{ €} = 105,56 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 105,56 \text{ €} = 84.764,68 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 105,56 \text{ €} = 241.626,84 \text{ €}$

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 jeweils viermal, nämlich einmal pro Quartal, abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 13,05 \text{ €} + 82,0 \% \times 15,41 \text{ €} = 14,99 \text{ €}$ bzw. $4 \times 14,99 \text{ €} = 59,96 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 48.147,88 € - 137.248,44 €.

Pro Jahr wird zudem EBM-Ziffer 06225 (Zuschlag für die augenärztliche Behandlung) jeweils einmal pro Behandlungsfall, also viermal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 11,40 €. Es ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von $4 \times 11,40 \text{ €} = 45,60 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 36.616,80 € - 104.378,40 €.

Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$4 \times 14,99 \text{ €} + 4 \times 11,40 \text{ €} = 105,56 \text{ €}$.

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 105,56 \text{ €} = 84.764,68 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 105,56 \text{ €} = 241.626,84 \text{ €}$

Lenalidomid (Revlimid®)+Dexamethason (Dexa-CT®)Lenalidomid (Revlimid®)Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) insgesamt 19 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $19 \times 1,10 \text{ €} = 20,90 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 16.782,70 € - 47.840,10 €.

Schwangerschaftsnachweis

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32132 bei einer Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) insgesamt 13 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,30 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $13 \times 1,30 \text{ €} = 16,90 \text{ €}$. Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von $2,6 \% \times 16,90 \text{ €} = 0,44 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 353,32 € - 1.007,16 €.

Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG)

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32352 bei einer Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) insgesamt 13 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 6,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $13 \times 6,10 \text{ €} = 79,30 \text{ €}$. Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von $2,6 \% \times 79,30 \text{ €} = 2,06 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 1.654,18 € - 4.715,34 €.

Lenalidomid (Revlimid®) insgesamt

Es ergeben sich für Lenalidomid (Revlimid®) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$20,90 \text{ €} + 0,44 \text{ €} + 2,06 \text{ €} = 23,40 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Lenalidomid (Revlimid®) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 23,40 \text{ €} = 18.790,20 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 23,40 \text{ €} = 53.562,60 \text{ €}$

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 jeweils viermal, nämlich einmal pro Quartal, abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 13,05 \text{ €} + 82,0 \% \times 15,41 \text{ €} = 14,99 \text{ €}$ bzw. $4 \times 14,99 \text{ €} = 59,96 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 48.147,88 € - 137.248,44 €.

Pro Jahr wird zudem EBM-Ziffer 06225 (Zuschlag für die augenärztliche Behandlung) jeweils einmal pro Behandlungsfall, also viermal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 11,40 €. Es ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von $4 \times 11,40 \text{ €} = 45,60 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 36.616,80 € - 104.378,40 €.

Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$4 \times 14,99 \text{ €} + 4 \times 11,40 \text{ €} = 105,56 \text{ €}$.

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 105,56 \text{ €} = 84.764,68 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 105,56 \text{ €} = 241.626,84 \text{ €}$

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$23,40 \text{ €} + 105,56 \text{ €} = 128,96 \text{ €}$

Es ergeben sich für Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: 18.790,20 € + 84.764,68 € = 103.554,88 €

Obergrenze: 53.562,60 € + 241.626,84 € = 295.189,44 €

Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie

Infusionspauschale

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02100 bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) insgesamt 40 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 5,85 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu 40 x 5,85 € = 234,00 €.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 187.902,00 € - 535.626,00 €.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) insgesamt 40 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu 40 x 1,10 € = 44,00 €.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 35.332,00 € - 100.716,00 €.

Antivirale Prophylaxe

Zur antiviralen Prophylaxe wird Aciclovir oral 3 x täglich à 400 mg gegeben. Als wirtschaftlichste Packungsgröße wurden ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) identifiziert. Gemäß Lauer-Taxe mit Stand 15.09.2015 (LAUER-FISCHER GmbH, 2015a) beträgt der Festbetrag des Arzneimittels 25,43 €. Hiervon abzuziehen ist ein Herstellerabschlag in Höhe von 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags, sowie der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Packung in Höhe von 25,43 € - 11,43 € x 10 % - 1,77 € = 22,52 €. Pro Tablette à 800 mg ergeben sich GKV-Kosten pro Tablette in Höhe von 22,52 € / 35 = 0,64 €. Aufgrund der Dosierung von 3 x täglich 400 mg ergeben sich tägliche Kosten in Höhe von 1,5 x 0,64 € = 0,96 €. Innerhalb eines 21-Tage-Zyklus entspricht dies GKV-Kosten in Höhe von 21 x 0,96 € = 20,16 €. Innerhalb von 10,0 Zyklen entspricht dies GKV-Kosten in Höhe von 201,60 €.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 161.884,80 € - 461.462,40 €.

Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie - insgesamt

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$234,00 \text{ €} + 44,00 \text{ €} + 201,60 \text{ €} = 479,60 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 479,60 \text{ €} = 385.118,80 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 479,60 \text{ €} = 1.097.804,40 \text{ €}$$

Bortezomib (Velcade®)+Dexamethason (Dexa-CT®)Bortezomib (Velcade®)Infusionspauschale

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02100 bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade®) insgesamt 32 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 5,85 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $32 \times 5,85 \text{ €} = 187,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 150.321,60 € - 428.500,80 €.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) insgesamt 32 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $32 \times 1,10 \text{ €} = 35,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 28.265,60 € - 80.572,80 €.

Antivirale Prophylaxe

Zur antiviralen Prophylaxe wird Aciclovir oral 3 x täglich à 400 mg gegeben. Als wirtschaftlichste Packungsgröße wurde ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) identifiziert. Gemäß Lauer-Taxe (LAUER-FISCHER GmbH, 2015a) beträgt der Festbetrag des Arzneimittels 25,43 €. Hiervon abzuziehen ist ein Herstellerabschlag in Höhe von 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags, sowie der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Packung in Höhe von $25,43 \text{ €} - 11,43 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 22,52 \text{ €}$. Pro Tablette à 800 mg ergeben sich GKV-Kosten pro Tablette in Höhe von $22,52 \text{ €} / 35 = 0,64 \text{ €}$. Aufgrund der Dosierung von 3 x täglich 400 mg ergeben sich tägliche Kosten in Höhe von

$1,5 \times 0,64 \text{ €} = 0,96 \text{ €}$. Innerhalb eines 21-Tages-Zyklus entspricht dies GKV-Kosten in Höhe von $21 \times 0,96 \text{ €} = 20,16 \text{ €}$. Innerhalb von 8 Zyklen entspricht dies GKV-Kosten in Höhe von 161,28 €.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 129.507,84 € - 369.169,92 €.

Bortezomib (Velcade[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®]) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$187,20 \text{ €} + 35,20 \text{ €} + 161,28 \text{ €} = 383,68 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 383,68 \text{ €} = 308.095,04 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 383,68 \text{ €} = 878.243,52 \text{ €}$$

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 im Fall einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) aufgrund der beschränkten Behandlungsdauer von 8,0 dreiwöchigen Zyklen jeweils zweimal, über insgesamt zwei Quartale, abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 13,05 \text{ €} + 82,0 \% \times 15,41 \text{ €} = 14,99 \text{ €}$ bzw. $2 \times 14,99 \text{ €} = 29,98 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 24.073,94 € - 68.624,22 €.

Pro Jahr wird zudem EBM-Ziffer 06225 (Zuschlag für die augenärztliche Behandlung) jeweils einmal pro Behandlungsfall, also ebenfalls zweimal über zwei Quartale abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 11,40 €. Es ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von $2 \times 11,40 \text{ €} = 22,80 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 18.308,40 € - 52.189,20 €.

Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Bei einer Behandlungsdauer von $8 \times 3 = 24$ Wochen kommen o. g. EBM-Ziffern pro Patient in zwei Quartalen zur Abrechnung. Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$2 \times 14,99 \text{ €} + 2 \times 11,40 \text{ €} = 52,78 \text{ €}.$$

Es ergeben sich für Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 52,78 \text{ €} = 42.382,34 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 52,78 \text{ €} = 120.813,42 \text{ €}$$

Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$383,68 \text{ €} + 52,78 \text{ €} = 436,46 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 436,46 \text{ €} = 350.477,38 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 436,46 \text{ €} = 999.056,94 \text{ €}$$

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])Bortezomib (Velcade[®])Infusionspauschale

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02100 bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) insgesamt 52 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 5,85 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $52 \times 5,85 \text{ €} = 304,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 244.272,60 € - 696.313,80 €.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Bortezomib (Velcade[®]) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) insgesamt 70 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $70 \times 1,10 \text{ €} = 77,00 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 61.831,00 € - 176.253,00 €.

Antivirale Prophylaxe

Zur antiviralen Prophylaxe wird Aciclovir oral 3 x täglich à 400 mg gegeben. Als wirtschaftlichste Packungsgröße wurde ACICLOVIR 800 Heumann Tabletten (35 St.) identifiziert. Gemäß Lauer-Taxe (LAUER-FISCHER GmbH, 2015a) beträgt der Festbetrag des Arzneimittels 25,43 €. Hiervon abzuziehen ist ein Generikaabschlag in Höhe von 10 % unter Berücksichtigung des Festbetrags, sowie der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Packung in Höhe von $25,43 \text{ €} - 11,43 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 22,52 \text{ €}$. Pro Tablette à 800 mg ergeben sich GKV-Kosten pro Tablette in Höhe von $22,52 \text{ €} / 35 = 0,64 \text{ €}$. Aufgrund der Dosierung von 3 x täglich 400 mg ergeben sich tägliche Kosten in Höhe von $1,5 \times 0,64 \text{ €} = 0,96 \text{ €}$. Pro Jahr ergeben sich Kosten in Höhe von $365 \times 0,96 \text{ €} = 350,40 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 281.371,20 € - 802.065,60 €.

Bortezomib (Velcade®) insgesamt

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$304,20 \text{ €} + 77,00 \text{ €} + 350,40 \text{ €} = 731,60 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 731,60 \text{ €} = 587.474,80 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 731,60 \text{ €} = 1.674.632,40 \text{ €}$$

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)

Infusionstherapie

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02101 bei einer Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) insgesamt 18 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 16,13 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $18 \times 16,13 \text{ €} = 290,34 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 233.143,02 € - 664.588,26 €.

Kardiologische Untersuchungen

Aufgrund von Untersuchungen beim Kardiologen (EKG und Doppler-Echokardiographie) lassen sich pro Patient pro Jahr diverse EBM-Leistungen wie folgt abrechnen:

- EBM-Ziffer 13541: $4 \times 21,26 \text{ €} = 85,04 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13542: $4 \times 21,98 \text{ €} = 87,92 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13543: $4 \times 4,21 \text{ €} = 16,84 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13544: $4 \times 1,13 \text{ €} = 4,52 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13545: $4 \times 69,75 \text{ €} = 279,00 \text{ €}$

Die kardiologische Grundpauschale wird nachfolgend als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 13541 kostet 21,26 € und die EBM-Leistung 13542 kostet 21,98 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 21,26 \text{ €} + 82,0 \% \times 21,98 \text{ €} = 21,85 \text{ €}$ bzw. $4 \times 21,85 \text{ €} = 87,40 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 70.182,20 € - 200.058,60 €. Allgemein ergeben sich durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation je EBM-Leistung folgende Zusatzkosten:

- EBM-Ziffer 13541 bzw. 13542: 70.182,20 € - 200.058,60 €
- EBM-Ziffer 13543: 13.522,52 € - 38.546,76 €
- EBM-Ziffer 13544: 3.629,56 € - 10.346,28 €
- EBM-Ziffer 13545: 224.037,00 € - 638.631,00 €

Überwachung Leberfunktion

Für einzelne EBM-Leistungen (Bilirubin, EBM-Ziffer 32058; Alkalische Phosphatase, EBM-Ziffer 32068; GOT, EBM-Ziffer 32069 und GPT, EBM-Ziffer 32070) fallen in 18 Zyklen und zweimal pro Zyklus jeweils Kosten in Höhe von $2 \times 18 \times 0,25 \text{ €} = 9,00 \text{ €}$ an.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich jeweils Zusatzkosten in Höhe von 7.227,00 € - 20.601,00 €.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) insgesamt

Es ergeben sich für pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$290,34 \text{ €} + 87,40 \text{ €} + 16,84 \text{ €} + 4,52 \text{ €} + 279,00 \text{ €} + 4 \times 9,00 \text{ €} = 714,10 \text{ €}$$

Es ergeben sich für pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) in Kombination mit Bortezomib (Velcade[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 714,10 \text{ €} = 573.422,30 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 714,10 \text{ €} = 1.634.574,90 \text{ €}$

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$731,60 \text{ €} + 714,10 \text{ €} = 1.445,70 \text{ €}$

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 1.445,70 \text{ €} = 1.160.897,10 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 1.445,70 \text{ €} = 3.309.207,30 \text{ €}$

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) als Monotherapie

Infusionspauschale

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02101 bei einer Behandlung mit Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) insgesamt sieben mal (= einmal pro Zyklus) abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 16,13 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $7 \times 16,13 \text{ €} = 112,91 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 90.666,73 € - 258.450,99 €.

Kardiologische Untersuchungen

Aufgrund von Untersuchungen beim Kardiologen (EKG und Doppler-Echokardiographie) lassen sich pro Patient pro Jahr diverse EBM-Leistungen abrechnen. Nachfolgend ist zu berücksichtigen, dass die einzelnen kardiologischen EBM-Leistungen aufgrund einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 7 Zyklen à 21 Tagen lediglich zweimal im Jahr zur Abrechnung kommen:

- EBM-Ziffer 13541: $2 \times 21,26 \text{ €} = 42,52 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13542: $2 \times 21,98 \text{ €} = 43,96 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13543: $2 \times 4,21 \text{ €} = 8,42 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13544: $2 \times 1,13 \text{ €} = 2,26 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13545: $2 \times 69,75 \text{ €} = 139,50 \text{ €}$

Die kardiologische Grundpauschale wird nachfolgend als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 13541 kostet 21,26 € und die EBM-Leistung 13542 kostet 21,98 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 21,26 \text{ €} + 82,0 \% \times 21,98 \text{ €} = 21,85 \text{ €}$ bzw. $2 \times 21,85 \text{ €} = 43,70 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 35.091,10 € - 100.029,30 €. Allgemein ergeben sich durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation je EBM-Leistung folgende Zusatzkosten:

- EBM-Ziffer 13541 bzw. 13542: 35.091,10 € - 100.029,30 €
- EBM-Ziffer 13543: 6.761,26 € - 19.273,38 €
- EBM-Ziffer 13544: 1.814,78 € - 5.173,14 €
- EBM-Ziffer 13545: 112.018,50 € - 319.315,50 €

Pneumologische Untersuchungen

Aufgrund von Untersuchungen beim Pneumologen („Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax“) lassen sich pro Patient pro Jahr diverse EBM-Leistungen abrechnen. Da auch pneumologische Untersuchungen vor und während der Doxorubicinbehandlung erforderlich sind, wird nachfolgend von einer zweimaligen Überweisung zum Pneumologen ausgegangen. Hierdurch sind folgende EBM-Leistungen abrechenbar:

- EBM-Ziffer 13641: $2 \times 20,75 \text{ €} = 41,50 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13642: $2 \times 21,57 \text{ €} = 43,14 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13644: $2 \times 4,21 \text{ €} = 8,42 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13646: $2 \times 1,13 \text{ €} = 2,26 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13650: $2 \times 38,72 \text{ €} = 77,44 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 13675: $2 \times 19,62 \text{ €} = 39,24 \text{ €}$

Die pneumologische Grundpauschale wird nachfolgend als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 13641 kostet 20,75 € und die EBM-Leistung 13642 kostet 21,57 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 20,75 \text{ €} + 82,0 \% \times 21,57 \text{ €} = 21,42 \text{ €}$ bzw. $2 \times 21,42 \text{ €} = 42,84 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich für die Grundpauschale Zusatzkosten in Höhe von 34.404,37 € - 98.071,75 €. Allgemein ergeben sich durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation je EBM-Leistung folgende Zusatzkosten:

- EBM-Ziffer 13641 bzw. 13642: 34.404,37 € - 98.071,75
- EBM-Ziffer 13644: 6.761,26 € - 19.273,38 €
- EBM-Ziffer 13646: 1.814,78 € - 5.173,14 €
- EBM-Ziffer 13650: 62.184,32 € - 177.260,16 €

- EBM-Ziffer 13675: 31.509,72 € - 89.820,36 €

Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 34242 im Verlauf einer Behandlung mit Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) laut Expertenmeinung insgesamt zweimal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 30,30 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $2 \times 30,30 \text{ €} = 60,60 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 48.661,80 € - 138.713,40 €.

Überwachung Leberfunktion

Für einzelne EBM-Leistungen (Bilirubin, EBM-Ziffer 32058; Alkalische Phosphatase, EBM-Ziffer 32068; GOT, EBM-Ziffer 32069 und GPT, EBM-Ziffer 32070) fallen in 7 Zyklen und zweimal pro Zyklus jeweils Kosten in Höhe von $2 \times 7 \times 0,25 \text{ €} = 3,50 \text{ €}$ an.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich jeweils Zusatzkosten in Höhe von 2.810,50 € - 8.011,50 €.

Kontrolle Harnsäure

Auch für die Kontrolle der Harnsäure (EBM-Ziffer 32064) fallen in 7 Zyklen und zweimal pro Zyklus Kosten in Höhe von $2 \times 7 \times 0,25 \text{ €} = 3,50 \text{ €}$ an.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich jeweils Zusatzkosten in Höhe von 2.810,50 € - 8.011,50 €.

Weitere Blutuntersuchungen

Auch für eine LDH-Kontrolle (EBM-Ziffer 32075) fallen in 7 Zyklen und zweimal pro Zyklus Kosten in Höhe von $2 \times 7 \times 0,25 \text{ €} = 3,50 \text{ €}$ an.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich jeweils Zusatzkosten in Höhe von 2.810,50 € - 8.011,50 €.

Alle weiteren Blutuntersuchungen sind durch EBM-Ziffer 32122 (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren) abgedeckt. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $14 \times 1,10 \text{ €} = 15,40 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 12.366,20 € - 35.250,60 €.

Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$112,91 \text{ €} + 43,70 \text{ €} + 8,42 \text{ €} + 2,26 \text{ €} + 139,50 \text{ €} + 42,84 \text{ €} + 8,42 \text{ €} + 2,26 \text{ €} + 77,44 \text{ €} + 39,24 \text{ €} + 60,60 \text{ €} + 6 \times 3,50 \text{ €} + 15,40 \text{ €} = 573,99 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 573,99 \text{ €} = 460.913,97 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 573,99 \text{ €} = 1.313.863,11 \text{ €}$$

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) als MonotherapieInfusionspauschale

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02100 bei einer Behandlung mit Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) insgesamt 52 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 5,85 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $52 \times 5,85 \text{ €} = 304,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 244.272,60 € - 696.313,80 €.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) insgesamt 52 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $52 \times 1,10 \text{ €} = 57,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 45.931,60 € - 130.930,80 €.

Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA[®]) als Monotherapie zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$304,20 \text{ €} + 57,20 \text{ €} = 361,40 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 361,40 \text{ €} = 290.204,20 \text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 361,40 \text{ €} = 827.244,60 \text{ €}$$

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)Cyclophosphamid (Endoxan[®])Infusionspauschale

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02101 (Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika) bei einer Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) insgesamt 18 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 16,13 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $18 \times 16,13 \text{ €} = 290,34 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 233.143,02 € - 664.588,26 €.

Urologische Untersuchungen

Im Rahmen einer Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) sind mehrere urologische Eingangsuntersuchungen vorgeschrieben, deren Kosten pro Patient nachfolgend aufgelistet sind:

- EBM-Ziffer 26211: $1 \times 17,05 \text{ €} = 17,05 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 26212: $1 \times 20,34 \text{ €} = 20,34 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 26220: $1 \times 3,60 \text{ €} = 3,60 \text{ €}$
- EBM-Ziffer 26222: $1 \times 0,92 \text{ €} = 0,92 \text{ €}$

Die urologische Grundpauschale wird nachfolgend als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 26211 kostet 17,05 € und die EBM-Leistung 26212 kostet 20,34 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 17,05 \text{ €} + 82,0 \% \times 20,34 \text{ €} = 19,75 \text{ €}$ pro Jahr.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich für die Grundpauschale Zusatzkosten in Höhe von 15.859,25 € - 45.207,75 €. Allgemein ergeben sich durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation je EBM-Leistung folgende Zusatzkosten:

- EBM-Ziffer 26211 bzw. 26212: 15.859,25 € - 45.207,75 €
- EBM-Ziffer 26220: 2.890,88 € - 8.240,40 €
- EBM-Ziffer 26222: 738,76 € - 2.105,88 €

Mikroskopische Untersuchung des Harns

EBM-Ziffer 32031: „Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile“ wird als EBM-Leistung nicht vom Urologen, sondern vom Hämatologen selbst durchgeführt. Die Leistung findet laut Expertenaussage in der Regel vierteljährlich statt.

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32031 bei einer Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) insgesamt viermal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 0,25 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von bis zu $4 \times 0,25 \text{ €} = 1,00 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 803,00 € - 2.289,00 €.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) laut Expertenaussagen wöchentlich durchgeführt und somit 52 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $52 \times 1,10 \text{ €} = 57,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 45.931,60 € - 130.930,80 €.

Antiemese

Laut Expertenaussage erfolgt im Zuge einer anti-emetischen Prophylaxe je Gabe von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) eine entsprechende intravenöse Applikation von 2 mg Granisetron. Granisetron Denk 5 x 1 mg/ml wurde in der Lauer-Taxe Anfang September 2015 als die wirtschaftlichste Arzneimittelpackung identifiziert, bei der jeweils 2 x 1 mg Infusionslösung je Gabe von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) appliziert werden kann.

Der Apothekenverkaufspreis von Granisetron Denk 5 x 1 mg/ml beträgt 59,65 €. Hiervon abzugsfähig ist ein Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 2,31 € sowie der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 €. 2/5 der Arzneimittelpackung Granisetron muss pro Gabe von Cyclophosphamid verwendet werden, um eine ausreichende Antiemese zu gewährleisten.

$$(59,65 \text{ €} - 2,31 \text{ €} - 1,77 \text{ €}) \times 2/5 = 55,57 \text{ €} \times 2/5 = 22,23 \text{ €}$$

Hieraus ergeben sich über 18 Zyklen pro Jahr Kosten pro Patient und Jahr in Höhe von $22,23 \text{ €} \times 18 = 400,14 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 321.312,42 € - 915.920,46 €.

Cyclophosphamid (Endoxan[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Cyclophosphamid (Endoxan[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$290,34 \text{ €} + 19,75 \text{ €} + 3,60 \text{ €} + 0,92 \text{ €} + 1,00 \text{ €} + 57,20 \text{ €} + 400,14 \text{ €} = 772,95 \text{ €}$$

Es ergeben sich für Cyclophosphamid (Endoxan[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 772,95 \text{ €} = 620.678,85 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 772,95 \text{ €} = 1.769.282,55 \text{ €}$

Prednisolon (Decortin[®] H)

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 jeweils viermal, nämlich einmal pro Quartal, abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0 \% \times 13,05 \text{ €} + 82,0 \% \times 15,41 \text{ €} = 14,99 \text{ €}$ bzw. $4 \times 14,99 \text{ €} = 59,96 \text{ €}$ pro Jahr.

Pro Jahr wird zudem EBM-Ziffer 06225 (Zuschlag für die augenärztliche Behandlung) jeweils einmal pro Behandlungsfall, also viermal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 11,40 €. Es ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von $4 \times 11,40 \text{ €} = 45,60 \text{ €}$ pro Jahr.

Es ergeben sich für Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten für augenärztliche Untersuchungen pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$4 \times 14,99 \text{ €} + 4 \times 11,40 \text{ €} = 105,56 \text{ €}$.

Es ergeben sich für Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 105,56 \text{ €} = 84.764,68 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 105,56 \text{ €} = 241.626,84 \text{ €}$

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) insgesamt

Es ergeben sich für Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$772,95 \text{ €} + 105,56 \text{ €} = 878,51 \text{ €}$

Es ergeben sich für Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 878,51 \text{ €} = 705.443,53 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 878,51 \text{ €} = 2.010.909,39 \text{ €}$

Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H)

In nachfolgenden Angaben zu einer MP-Behandlung wird zwischen einem vier- und einem sechswöchigen Behandlungszyklus unterschieden.

Melphalan (Alkeran[®])Infusionstherapie

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 02101 (Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika) bei einer Behandlung mit Melphalan (Alkeran[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) insgesamt entweder neunmal (bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus) oder aber 13 mal (bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus) abgerechnet.

Die EBM-Leistung kostet 16,13 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von

- $9 \times 16,13 \text{ €} = 145,17 \text{ €}$ (bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus)
- $13 \times 16,13 \text{ €} = 209,69 \text{ €}$ (bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus)

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von

- $116.571,51 \text{ €} - 332.294,13 \text{ €}$ (bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus)
- $168.381,07 \text{ €} - 479.980,41 \text{ €}$ (bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus)

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Pro Jahr wird EBM-Ziffer 32122 bei einer Behandlung mit Melphalan (Alkeran[®]) laut Expertenaussagen wöchentlich durchgeführt und somit 52 mal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 1,10 €. Es ergeben sich GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von $52 \times 1,10 \text{ €} = 57,20 \text{ €}$.

Durch Multiplikation mit der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von $45.931,60 \text{ €} - 130.930,80 \text{ €}$.

Melphalan (Alkeran[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Melphalan (Alkeran[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

- $145,17 \text{ €} + 57,20 \text{ €} = 202,37 \text{ €}$ (bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus)
- $209,69 \text{ €} + 57,20 \text{ €} = 266,89 \text{ €}$ (bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus)

Es ergeben sich für Melphalan (Alkeran[®]) insgesamt zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

- 162.503,11 € - 463.224,93 € (bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus)
- 214.312,67 € - 610.911,21 € (bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus)

Prednisolon (Decortin[®] H)

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 jeweils viermal, nämlich einmal pro Quartal, abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0\% \times 13,05\text{ €} + 82,0\% \times 15,41\text{ €} = 14,99\text{ €}$ bzw. $4 \times 14,99\text{ €} = 59,96\text{ €}$ pro Jahr.

Pro Jahr wird zudem EBM-Ziffer 06225 (Zuschlag für die augenärztliche Behandlung) jeweils einmal pro Behandlungsfall, also viermal abgerechnet. Die EBM-Leistung kostet 11,40 €. Es ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von $4 \times 11,40\text{ €} = 45,60\text{ €}$ pro Jahr.

Es ergeben sich für Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten für augenärztliche Untersuchungen pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$4 \times 14,99\text{ €} + 4 \times 11,40\text{ €} = 105,56\text{ €}.$$

Es ergeben sich für Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 105,56\text{ €} = 84.764,68\text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 105,56\text{ €} = 241.626,84\text{ €}$$

Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) insgesamt

Es ergeben sich für Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

- $202,37\text{ €} + 105,56\text{ €} = 307,93\text{ €}$ (bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus)
- $266,89\text{ €} + 105,56\text{ €} = 372,45\text{ €}$ (bei einem vierwöchigen Behandlungszyklus)

Es ergeben sich für Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Decortin[®] H) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von 247.267,79 € - 852.538,05 €. Diese Spanne ergibt sich aus den Minimal- und Maximalwerten: [6-wöchiger Zyklus x Untergrenze] bzw. [4-wöchiger Zyklus x Obergrenze].

Interferon alfa-2b (IntronA[®]) als Monotherapie

Augenärztliche Untersuchungen

Pro Jahr werden EBM-Ziffer 06211 bzw. EBM-Ziffer 06212, sowie EBM-Ziffer 06225 jeweils einmal zu Behandlungsbeginn abgerechnet.

Die augenärztliche Grundpauschale wurde hierbei als altersgewichteter Durchschnitt auf Basis von Daten aus Abschnitt 3.2.3 berechnet. Die EBM-Leistung 06211 kostet 13,05 € und die EBM-Leistung 06212 kostet 15,41 €. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Vergütungshöhe von: $18,0\% \times 13,05\text{ €} + 82,0\% \times 15,41\text{ €} = 14,99\text{ €}$.

Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) zusätzliche GKV-Kosten für augenärztliche Untersuchungen pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$$1 \times 14,99\text{ €} + 1 \times 11,40\text{ €} = 26,39\text{ €}$$

Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 26,39\text{ €} = 21.191,17\text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 26,39\text{ €} = 60.406,71\text{ €}$$

Blutuntersuchungen

Für Leberfunktionstests werden folgende individuelle EBM-Leistungen abgerechnet: Bilirubin (EBM 32058), Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066), GOT (EBM 32069), GPT (EBM 32070), Gamma-GT (EBM 32071), Kalium (EBM 32081).

Laut Expertenaussagen werden diese Blutuntersuchungen jeweils alle drei Wochen à 0,25 €, und somit zu je $18 \times 0,25\text{ €} = 4,50\text{ €}$ abgerechnet.

Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von jeweils:

$$\text{Untergrenze: } 803 \times 4,50\text{ €} = 3.613,50\text{ €}$$

$$\text{Obergrenze: } 2.289 \times 4,50\text{ €} = 10.300,50\text{ €}$$

Ein Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren wird laut Aussage eines fachkundigen niedergelassenen Hämatologen ebenfalls alle drei Wochen durchgeführt. Hieraus ergeben sich Kosten in Höhe von $18 \times 1,10\text{ €} = 19,80\text{ €}$ pro Patient pro Jahr.

Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von jeweils:

Untergrenze: $803 \times 19,80 \text{ €} = 15.899,40 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 19,80 \text{ €} = 45.322,20 \text{ €}$

Zusätzlich erfolgen Kontrollen des Serum-Proteins bei Behandlung mit Interferon alfa-2b nach Aussagen eines niedergelassenen Hämatologen alle acht Wochen (Kontrolle der Immunglobuline IgA, IgG und IgM). Diese EBM-Leistungen (EBM-Ziffern 32103, 32104 und 32105) werden mit 0,60 € alle acht Wochen und somit 6,5 mal im Jahr bzw. mit $6,5 \times 0,60 \text{ €} = 3,90 \text{ €}$ abgerechnet. Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) bei den Testuntersuchungen zusätzliche Kosten für die Zielpopulation in Höhe von:

Untergrenze: $803 \times 3 \times 3,90 \text{ €} = 9.395,10 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 3 \times 3,90 \text{ €} = 26.781,30 \text{ €}$

Interferon alfa-2b (IntronA[®]) insgesamt

Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) zusätzliche GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in Höhe von:

$26,39 \text{ €} + 6 \times 4,50 \text{ €} + 19,80 \text{ €} + 3 \times 3,90 \text{ €} = 84,89 \text{ €}$

Es ergeben sich für Interferon alfa-2b (IntronA[®]) zusätzliche GKV-Kosten für die Zielpopulation in Höhe von

Untergrenze: $803 \times 84,89 \text{ €} = 68.166,67 \text{ €}$

Obergrenze: $2.289 \times 84,89 \text{ €} = 194.313,21 \text{ €}$

Best Supportive Care

Die Inanspruchnahme von Best Supportive Care fällt patientenindividuell unterschiedlich aus, so dass auch eine Quantifizierung zusätzlicher GKV-Leistungen im Sinne von Ressourcenverbräuchen und Jahresdurchschnittskosten nicht möglich ist.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 803 - 2.289 Patienten |
|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Pomalidomid: 127.813,53 | Pomalidomid 102.634.264,59 - 292.565.170,17 |
| | | Zusatzleistungen: 23,40 | Zusatzleistungen: 18.790,20 - 53.562,60 |
| | | Dexamethason: 236,10 | Dexamethason 189.588,30 - 540.432,90 |
| | | Zusatzleistungen: 105,56 | Zusatzleistungen: 84.764,68 - 241.626,84 |
| | | Pomalidomid+ Dexamethason (gesamt): 128.178,59 | Pomalidomid+ Dexamethason (gesamt): 102.927.407,77 - 293.400.792,51 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | |
| Dexamethason (Dexa-CT®) | Palliativtherapie maligner Tumoren | Dexamethason 708,31 | Dexamethason 568.772,93 - 1.621.321,59 |
| | | Zusatzleistungen: 105,56 | Zusatzleistungen: 84.764,68 - 241.626,84 |
| | | Dexamethason (gesamt): 813,87 | Dexamethason (gesamt): 653.537,61 - 1.862.948,43 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 803 - 2.289 Patienten |
|--|---|---|--|
| Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | Lenalidomid 96.968,95 Zusatzleistungen 23,40 Dexamethason 472,21 Zusatzleistungen 105,56 Lenalidomid+ Dexamethason (gesamt): 97.570,12 | Lenalidomid 77.866.066,85 - 221.961.926,55 Zusatzleistungen 18.790,20 - 53.562,60 Dexamethason 379.184,63 - 1.080.888,69 Zusatzleistungen 84.764,68 - 241.626,84 Lenalidomid+ Dexamethason (gesamt): 78.348.806,36 - 223.338.004,68 |
| Bortezomib (Velcade®) als Monotherapie | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Bortezomib 60.653,60 Zusatzleistungen: 479,60 Bortezomib (gesamt): 61.133,20 | Bortezomib 48.704.840,80 - 138.836.090,40 Zusatzleistungen: 385.118,80 - 1.097.804,40 Bortezomib (gesamt): 49.089.959,60 - 139.933.894,80 |
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (Dexa-CT®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Bortezomib 48.522,88 Zusatzleistungen 383,68 Dexamethason 179,89 Zusatzleistungen 52,78 Bortezomib+ Dexamethason (gesamt): 49.139,23 | Bortezomib 38.963.872,64 - 111.068.872,32 Zusatzleistungen 308.095,04 - 878.243,52 Dexamethason 144.451,67 - 411.768,21 Zusatzleistungen 42.382,34 - 120.813,42 Bortezomib+ Dexamethason (gesamt): 39.458.801,69 - 112.479.697,47 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 803 - 2.289 Patienten |
|---|---|--|---|
| Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) | Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. | Bortezomib 106.143,80 Zusatzleistungen 731,60 Pegyliertes liposomales Doxorubicin 37.738,98 Zusatzleistungen 714,10 Bortezomib+pegyliertes liposomales Doxorubicin (gesamt): 145.328,48 | Bortezomib 85.233.471,40 - 242.963.158,20 Zusatzleistungen 587.474,80 - 1.674.632,40 Pegyliertes liposomales Doxorubicin 30.304.400,94 - 86.384.525,22 Zusatzleistungen 573.422,30 - 1.634.574,90 Bortezomib+pegyliertes liposomales Doxorubicin (gesamt): 116.698.769,44 - 332.656.890,72 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie (60 mg/m²) | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | Doxorubicin 2.268,56 Zusatzleistungen 573,99 Doxorubicin (gesamt): 2.842,55 | Doxorubicin 1.821.653,68 - 5.192.733,84 Zusatzleistungen 460.913,97 -1.313.863,11 Doxorubicin (gesamt): 2.282.567,65 - 6.506.596,95 |
| Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie (75 mg/m²) | Fortgeschrittenes Multiples Myelom | Doxorubicin 2.688,42 Zusatzleistungen 573,99 Doxorubicin (gesamt): 3.262,51 | Doxorubicin 2.158.801,26 - 6.153.793,38 Zusatzleistungen 460.913,97 -1.313.863,11 Doxorubicin (gesamt): 2.619.715,23 - 7.467.656,49 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 803 - 2.289 Patienten |
|---|---|--|---|
| Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL[®]) als Monotherapie | Behandlung von Multiplem Myelom | Vincristin 2.915,64 Zusatzleistungen 361,40 Vincristin (gesamt): 3.277,04 | Vincristin 2.341.258,92 - 6.673.899,96 Zusatzleistungen 290.204,20 - 827.244,60 Vincristin (gesamt): 2.631.463,12 - 7.501.144,56 |
| Cyclophosphamid (Endoxan[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) | Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednison) | Cyclophosphamid 970,20 Zusatzleistungen 772,95 Prednisolon 102,85 Zusatzleistungen 105,56 Cyclophosphamid+ Prednisolon (gesamt): 1.951,56 | Cyclophosphamid 779.070,60 - 2.220.787,80 Zusatzleistungen 620.678,85 - 1.769.282,55 Prednisolon 82.588,55 - 235.423,65 Zusatzleistungen 84.764,68 - 241.626,84 Cyclophosphamid+ Prednisolon (gesamt): 1.567.102,68 - 4.467.120,84 |
| Melphalan (Alkeran[®]) in Kombination mit Prednisolon (Decortin[®] H) (MP) (6-wöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Melphalan 890,64 Zusatzleistungen 202,37 Prednisolon 50,49 Zusatzleistungen 105,56 Melphalan+ Prednisolon (gesamt): 1.249,06 | Melphalan 715.183,92 - 2.038.674,96 Zusatzleistungen 162.503,11 - 463.224,93 Prednisolon 40.543,47 - 115.571,61 Zusatzleistungen 84.764,68 - 241.626,84 Melphalan+ Prednisolon (gesamt): 1.002.995,18 - 2.859.098,34 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 803 - 2.289 Patienten |
|---|---|--|---|
| Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Prednisolon (Decortin® H) (MP) (4-wöchiger Zyklus) | Multiples Myelom | Melphalan 1.286,48 | Melphalan 1.033.043,44 - 2.944.752,72 |
| | | Zusatzleistungen 266,89 | Zusatzleistungen 214.312,67 - 610.911,21 |
| | | Prednisolon 74,80 | Prednisolon 60.064,40 - 171.217,20 |
| | | Zusatzleistungen 105,56 | Zusatzleistungen 84.764,68 - 241.626,84 |
| | | Melphalan+ Prednisolon (gesamt): 1.733,73 | Melphalan+ Prednisolon (gesamt): 1.392.185,19 - 3.968.507,97 |
| | | | |
| Interferon alfa-2b (IntronA®) | Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 % Reduktion des Myelomproteins). | Interferon alfa-2b 11.368,18 | Interferon alfa-2b 9.128.648,54 - 26.021.764,02 |
| | | Zusatzleistungen 84,89 | Zusatzleistungen 68.166,67 -194.313,21 |
| | | Gesamt: 11.453,07 | Gesamt: 9.196.815,21 - 26.216.077,23 |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich und nicht quantifizierbar | | |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

In Tabelle 3-26 sind die Jahrestherapiekosten pro Patient und die Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation insgesamt jeweils als Summe der Arzneimittelkosten (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) und der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, sowohl für Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®), als auch für andere mögliche infrage kommende zielgerichteten Therapien bzw. Therapiekombinationen im Anwendungsgebiet dargestellt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation wurden die berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient mit der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten (803-2.289 Patienten) multipliziert. Auch die Jahrestherapiekosten sind somit in Form einer Spanne angegeben. Da die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen bereits in Abschnitt 3.3.4 detailliert hergeleitet wurden, soll hierauf nachfolgend nicht näher eingegangen, sondern vielmehr die Herleitung der jährlichen Arzneimittelkosten dokumentiert werden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Laut Angaben in Abschnitt 3.3.2 beläuft sich der jährliche Ressourcenverbrauch von Pomalidomid (IMNOVID®) bei einer entsprechenden Behandlung mit Pomalidomid auf insgesamt 1.092 mg. Eine Arzneimittelpackung IMNOVID® 21 x 4 mg enthält insgesamt 84 mg des Wirkstoffs. In einem Jahr werden $1.092 \text{ mg} / 84 \text{ mg} = 13$ Arzneimittelpackungen IMNOVID® verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $13 \times 9.831,81 \text{ €} = \mathbf{127.813,53 \text{ €}}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $102.634.264,59 \text{ €} - 292.565.170,17 \text{ €}$.

Dexamethason (Dexa-CT®)

Laut Angaben in Abschnitt 3.3.2 beziffert sich der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT®) als Begleitmedikation für Pomalidomid (IMNOVID®) wie folgt:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: 2.080 mg.
- für Patienten > 75 Jahre: 1.040 mg.

Für Patienten insgesamt ergab sich ein altersgewichteter jährlicher Ressourcenverbrauch gemäß der Altersverteilung prävalenter Patienten mit Diagnose ICD C90 aus dem Jahr 2011 von:

$$2.080 \text{ mg} \times 38,8 \% + 1.040 \text{ mg} \times 61,2 \% = 1.676 \text{ mg}.$$

Eine Arzneimittelpackung Dexa-CT® 100 x 8 mg enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. In einem Jahr werden $1.676 \text{ mg} / 800 \text{ mg} = 2,1$ Arzneimittelpackungen Dexa-CT® verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $2,1 \times 112,43 \text{ €} = 236,10 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $189.588,30 \text{ €} - 540.432,90 \text{ €}$.

Pomalidomid (IMNOVID®)+Dexamethason (Dexa-CT®) insgesamt

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich in der Summe auf $128.049,63 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **128.178,59 €**)

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich in der Summe Jahrestherapiekosten in Höhe von $102.823.852,89 \text{ €} - 293.105.603,07 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **102.927.407,77 € - 293.400.792,51 €**).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie

Nachfolgend werden die jährlichen Ressourcenverbräuche und Jahrestherapiekosten von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie zusammengefasst in Anlehnung an Studie MM-003 dokumentiert, da die dortige Dosierung gemäß Abschnitt 3.3.2 nachweislich innerhalb der in der Fachinformation ausgewiesenen Spannen an zulässigen täglichen Dosierungen liegt.

Laut Angaben in Abschnitt 3.3.2 beziffert sich der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Monotherapie wie folgt:

- für Patienten ≤ 75 Jahre: 6.240 mg.
- für Patienten > 75 Jahre: 3.120 mg.

Für Patienten insgesamt ergab sich ein altersgewichteter jährlicher Ressourcenverbrauch gemäß der Altersverteilung prävalenter Patienten mit Diagnose ICD C90 aus dem Jahr 2011 in Höhe von:

$$6.240 \text{ mg} \times 38,8 \% + 3.120 \text{ mg} \times 61,2 \% = 5.029 \text{ mg.}$$

Eine Arzneimittelpackung Dexa-CT[®] 100 x 8 mg enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. In einem Jahr werden $5.029 \text{ mg} / 800 \text{ mg} = 6,3$ Arzneimittelpackungen Dexa-CT[®] verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $6,3 \times 112,43 \text{ €} = 708,31 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **813,87 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $568.772,93 \text{ €} - 1.621.321,59 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **653.537,61 € - 1.862.948,43 €**).

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Lenalidomid (Revlimid[®])

Laut Angaben in Abschnitt 3.3.2 beläuft sich der jährliche Ressourcenverbrauch von Lenalidomid (Revlimid[®]) bei einer entsprechenden Behandlung mit Lenalidomid auf insgesamt 6.825 mg. Eine Arzneimittelpackung Revlimid[®] 21 x 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. In einem Jahr werden $6.825 \text{ mg} / 525 \text{ mg} = 13$ Arzneimittelpackungen IMNOVID[®] verbraucht. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $13 \times 7.459,15 \text{ €} = 96.968,95 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $77.866.066,85 \text{ €} - 221.961.926,55 \text{ €}$.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Laut Angaben in Abschnitt 3.3.2 beläuft sich der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation von Lenalidomid (Revlimid[®]) auf insgesamt 3.360 mg. Eine Arzneimittelpackung Dexa-CT[®] enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. In einem Jahr werden $3.360 \text{ mg} / 800 \text{ mg} = 4,2$ Arzneimittelpackungen Dexa-CT[®] verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $4,2 \times 112,43 \text{ €} = 472,21 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 379.184,63 € - 1.080.888,69 €.

Lenalidomid (Revlimid[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich in der Summe auf 97.441,16 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **97.570,12 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich in der Summe Jahrestherapiekosten in Höhe von 78.245.251,48 € - 223.042.815,24 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **78.348.806,36 – 223.338.004,68 €**).

Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie beläuft sich unter Berücksichtigung von jeweiligen Verwürfen auf insgesamt 140 mg (40 x 3,5 mg).

In einem Jahr werden $140 \text{ mg} / 3,5 \text{ mg} = 40$ Injektionen Velcade[®] verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $40 \times 1.516,34 \text{ €} = 60.653,60 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **61.133,20 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 48.704.840,80 € - 138.836.090,40 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **49.089.595,60 - 139.933.894,80 €**).

Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie beläuft sich unter Berücksichtigung von jeweiligen Verwürfen auf insgesamt 112 mg (32 x 3,5 mg).

In einem Jahr werden $112 \text{ mg} / 3,5 \text{ mg} = 32$ Injektionen Velcade[®] verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $32 \times 1.516,34 \text{ €} = 48.522,88 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $38.963.872,64 \text{ €}$ - $111.068.872,32 \text{ €}$.

Dexamethason (Dexa-CT[®])

Laut Angaben in Abschnitt 3.3.2 beläuft sich der jährliche Ressourcenverbrauch von Dexamethason (Dexa-CT[®]) als Begleitmedikation von Bortezomib (Velcade[®]) auf insgesamt 1.280 mg. Eine Arzneimittelpackung Dexa-CT[®] enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. In einem Jahr werden $1.280 \text{ mg} / 800 \text{ mg} = 1,6$ Arzneimittelpackungen Dexa-CT[®] verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $1,6 \times 112,43 \text{ €} = 179,89 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $144.451,67 \text{ €}$ - $411.768,21 \text{ €}$.

Bortezomib (Velcade[®])+Dexamethason (Dexa-CT[®]) insgesamt

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich in der Summe auf $48.702,77 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **49.139,23 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich in der Summe Jahrestherapiekosten in Höhe von $39.108.324,31 \text{ €}$ - $111.480.640,53 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **39.458.801,69 €** - **112.479.697,47 €**).

Bortezomib (Velcade[®])+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Bortezomib (Velcade[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Bortezomib (Velcade[®]) als Monotherapie beläuft sich unter Berücksichtigung von jeweiligen Verwürfen auf insgesamt 245 mg ($70 \times 3,5 \text{ mg}$).

In einem Jahr werden $245 \text{ mg} / 3,5 \text{ mg} = 70$ Injektionen Velcade[®] verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $70 \times 1.516,34 \text{ €} = 106.143,80 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $85.233.471,40 \text{ €}$ - $242.963.158,20 \text{ €}$.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) beläuft sich unter Berücksichtigung von jeweiligen Verwürfen auf insgesamt 1.080 mg ($18 \times 60 \text{ mg}$).

In einem Jahr werden $1.080 \text{ mg} / 60 \text{ mg} = 18 \times 3 = 54$ Injektionen Caelyx[®] à 20 mg verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $54 \times 698,87 \text{ €} = 37.738,98 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $30.304.400,94 \text{ €} - 86.384.525,22 \text{ €}$.

Bortezomib (Velcade®)+pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) insgesamt

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich in der Summe auf $143.882,78 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **145.328,48 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich in der Summe Jahrestherapiekosten in Höhe von $115.537.872,34 \text{ €} - 329.347.683,42 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **116.698.769,44 € - 332.656.890,72 €**).

Doxorubicin als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®) als Monotherapie variiert je nach Dosierung der Einzelgabe. Eine Einzelgabe von $60 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 113,40 \text{ mg}$ entspricht $1 \times 100 \text{ mg} + 1 \times 20 \text{ mg}$. Eine Einzelgabe von $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 141,45 \text{ mg}$ entspricht $1 \times 150 \text{ mg}$.

Der Ressourcenverbrauch beläuft sich somit über eine Behandlungsdauer von 7 Zyklen auf: $7 \times [1 \times 100 \text{ mg} + 1 \times 20 \text{ mg}] = 840 \text{ mg}$ bzw. $7 \times [1 \times 150 \text{ mg}] = 1.050 \text{ mg}$

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf

- $7 \times [261,98 \text{ €} + 62,10 \text{ €}] = 7 \times 324,08 \text{ €} = 2.268,56 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **2.842,55 €**) bzw.
- $7 \times 384,06 \text{ €} = 2.688,42 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **3.262,51 €**)

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $1.821.653,68 \text{ €} - 5.192.733,84 \text{ €}$ bzw. $2.158.801,26 \text{ €} - 6.153.793,38 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **2.282.567,65 € - 6.506.596,95 €** bzw. **2.619.715,23 € - 7.467.656,49 €**).

Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL®) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Vincristin (Vincristinsulfat HEXAL®) als Monotherapie beläuft sich unter Berücksichtigung von jeweiligen Verwürfen auf insgesamt 156 mg ($52 \times [2 \text{ mg} + 1 \text{ mg}]$).

In einem Jahr werden $156 \text{ mg} / 3 \text{ mg} = 52 \times [2 \text{ mg} + 1 \text{ mg}]$ Injektionen Vincristinsulfat HEXAL® verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $52 \times [34,31 \text{ €} + 21,76 \text{ €}] = 52 \times 56,07 \text{ €} = 2.915,64 \text{ €}$ (inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen **3.277,04 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $2.341.258,92 \text{ €} - 6.673.899,96 \text{ €}$ (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **2.631.463,12 € - 7.501.144,56 €**).

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Prednisolon GALEN[®])Cyclophosphamid (Endoxan[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Cyclophosphamid (Endoxan[®]) beläuft sich unter Berücksichtigung von jeweiligen Verwürfen auf insgesamt 36.000 mg (18 x 2.000 mg).

In einem Jahr werden $36.000 \text{ mg} / 2.000 \text{ mg} = 2 \times 18$ Injektionen Endoxan[®] à 1.000 mg verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $36 \times 26,95 \text{ €} = 970,20 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 779.070,60 € - 2.220.787,80 €.

Prednisolon (Prednison GALEN[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Prednisolon (Prednisolon GALEN[®]) beläuft sich auf insgesamt 10.987,20 mg [72 Tage x (2 mg/kg x 76,3 kg)].

In einem Jahr werden $10.987,20 \text{ mg} / 2.000 \text{ mg} = 5,5$ Packungen Prednisolon GALEN[®] (100 Tbl. à 20 mg) verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf $5,5 \times 18,70 \text{ €} = 102,85 \text{ €}$.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 82.588,55 € - 235.423,65 €.

Cyclophosphamid (Endoxan[®])+Prednisolon (Prednisolon GALEN[®]) insgesamt

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich in der Summe auf 1.073,05 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **1.951,56 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich in der Summe Jahrestherapiekosten in Höhe von 861.659,15 € - 2.456.211,45 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **1.567.102,68 - 4.467.120,84 €**).

Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Prednisolon GALEN[®])Melphalan (Alkeran[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Melphalan (Alkeran[®]) hängt von der Zyklusdauer (4 Wochen vs. 6 Wochen) ab.

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Melphalan (Alkeran[®]) beläuft sich bei einer Zykluslänge von 6 Wochen auf neun Infusionen à 500 mg und bei einer Zykluslänge von 4 Wochen auf 13 Infusionen à 500 mg.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich bei einer Zykluslänge von 6 Wochen auf $9 \times 98,96 \text{ €} = 890,64 \text{ €}$.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich bei einer Zykluslänge von 4 Wochen auf $13 \times 98,96 \text{ €} = 1.286,48 \text{ €}$.

Nachfolgend wird eine Spanne ausgewiesen, bei der die Untergrenze der Zielpopulation mit den geringeren Kosten von 6-wöchigen Zyklen, und die Obergrenze der Zielpopulation mit den höheren Kosten von 4-wöchigen Zyklen multipliziert wird. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 715.183,92 € - 2.944.752,72 €.

Prednisolon (Prednisolon GALEN[®])

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Prednisolon (Prednisolon GALEN[®]) hängt von der Zyklusdauer (4 Wochen vs. 6 Wochen) ab.

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Prednisolon (Prednisolon GALEN[®]) beläuft sich einer Zykluslänge von 6 Wochen auf 5.493,60 mg [36 Tage x (2 mg/kg x 76,3 kg)] und bei einer Zykluslänge von 4 Wochen auf 7.935,20 mg [52 Tage x (2 mg/kg x 76,3 kg)]

In einem Jahr werden bei einer Zykluslänge von 6 Wochen $5.493,60 \text{ mg} / 2.000 \text{ mg} = 2,7$ Packungen Prednisolon GALEN[®] (100 Tbl. à 20 mg) verbraucht.

In einem Jahr werden bei einer Zykluslänge von 4 Wochen $7.935,20 \text{ mg} / 2.000 \text{ mg} = 4,0$ Packungen Prednisolon GALEN[®] (100 Tbl. à 20 mg) verbraucht.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich bei einer Zykluslänge von 6 Wochen auf $2,7 \times 18,70 \text{ €} = 50,49 \text{ €}$.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich bei einer Zykluslänge von 4 Wochen auf $4,0 \times 18,70 \text{ €} = 74,80 \text{ €}$.

Nachfolgend wird eine Spanne ausgewiesen, bei der die Untergrenze der Zielpopulation mit den geringeren Kosten von 6-wöchigen Zyklen, und die Obergrenze der Zielpopulation mit den höheren Kosten von 4-wöchigen Zyklen multipliziert wird. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 40.543,47 € - 171.217,20 €.

Melphalan (Alkeran[®])+Prednisolon (Prednisolon GALEN[®]) insgesamt

Die Jahrestherapiekosten einer MP-Behandlung pro Patient belaufen sich in der Summe auf 941,13 € - 1.361,28 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **1.249,06 € - 1.733,73 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich in der Summe Jahrestherapiekosten einer MP-Behandlung in Höhe von 755.727,39 € - 3.115.969,92 € (inkl. zusätzliche GKV-Leistungen **1.002.995,18 € - 3.968.507,97 €**).

Interferon alfa-2b (IntronA[®]) als Monotherapie

Der jährliche Ressourcenverbrauch von Interferon alfa-2b (IntronA[®]) beträgt 884,52 Mio. I.E..

In einem Jahr werden 884,52 Mio. I.E. / (8 Pens à 30 Mio. I.E.) = 3,7 PenSets benötigt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 3,7 PenSets x 3.072,48 € = 11.368,18 € (inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen **11.453,07 €**).

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 9.128.648,54 € - 26.021.764,02 € (inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen **9.196.815,21 € - 26.216.077,23 €**).

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt die zu erwartenden Versorgungsanteile für die Behandlung von Pomalidomid+Dexamethason dargestellt werden.

Bei der Einreichung des ersten Nutzendossiers von IMNOVID[®] (Beschlussfassung vom 20.02.2014) wurde mittels Marktanteilsdaten von Lenalidomid eine Obergrenze der erreichbaren Versorgungsanteile von Pomalidomid ermittelt. Hierzu wurde zum damals gewählten Stichtag 31.12.2013 auch die Zielpopulation von Lenalidomid zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie errechnet und zur damaligen Anzahl verkaufter In-Label-Packungen Lenalidomid ins Verhältnis gesetzt. Hieraus ergab sich für Lenalidomid zum damaligen Zeitpunkt ein Marktanteil von ca. 60 % und es wurde auch für Pomalidomid sechseinhalb Jahre nach Markteinführung von einem Marktanteil von maximal 60 % ausgegangen ((Celgene GmbH, 2013), S. 85 ff.). Dieselbe Annahme wird nachfolgend auch für das gegenwärtige Nutzendossier getroffen.

Hinsichtlich der Differenzierung der Erkrankung nach dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich ist die Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms hauptsächlich dem ambulanten Sektor zuzuordnen. Zwecks Schätzung eines % ambulanten Anteils an Patienten wurde für das vorliegende Nutzendossier eine Zeitreihe verkaufter IMNOVID[®]-Packungen ausgewertet. Der stationäre Anteil aller verkauften IMNOVID[®]-Packungen über einen Zeitraum zwischen Juli 2014 und Juni 2015 betrug 3,4 % (Celgene GmbH, 2015). Dieser stationäre Anteil wird nachfolgend als prozentualer Anteil von der Zielpopulation zum Abzug gebracht.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die mittlere Behandlungsdauer von Patienten mit Pomalidomid+Dexamethason. Die durchschnittliche Behandlungsdauer von IMNOVID[®] beträgt seit Marktzulassung ca. 5 Behandlungszyklen à 28 Tagen.

Dieses Ergebnis zeigt eine deutliche Abweichung zwischen einer tatsächlich beobachteten mittleren Behandlungsdauer von ca. 5 Zyklen und einer hypothetischen Behandlungsdauer - bemessen auf ein Jahr – von gerundet 13 Zyklen à 28 Tagen.

Patientengruppen, die nicht mit Pomalidomid behandelt werden sollen:

Medizinische Gründe für eine Nicht-Behandlung mit Pomalidomid stellen Kontraindikationen und toxische Effekte, vor allem das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen, dar:

- Kontraindikationen (IMNOVID[®] Fachinformation):
Gebärfähige Frauen sollten nicht mit Pomalidomid behandelt werden, sofern die Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nicht möglich ist. Der Anteil an gebärfähigen Frauen ist jedoch gemäß der Herleitung in Abschnitt 3.3.4 ohnehin bereits sehr gering (ca. 2,6 %), und selbst innerhalb dieser jüngeren Patientengruppe wird durch das Risikominimierungsprogramm (RMP, Abschnitt 3.1) eine Anwendung von IMNOVID[®] ermöglicht (Celgene Europe Limited, 2015b).

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff Pomalidomid muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgegangen werden, so dass durch diese Kontraindikation ebenfalls keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist. Klinisch muss vor Therapiebeginn mit Pomalidomid darauf geachtet werden, dass der Patient eine ausreichende Knochenmarkreserve hat. Hierzu muss die Neutrophilenzahl bei $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 50 \times 10^9/l$ liegen (siehe IMNOVID[®] Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2015b)). Der Anteil an Patienten ohne ausreichende Knochenmarkreserve konnte als abzugsfähiger Anteil nicht ermittelt werden, da in der Fachliteratur diesbezüglich keine Angaben vorliegen. Auch eine Überprüfung der Datenlage im Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) von iOMEDICO (Abschnitt 3.2.3) ergab, dass dort keine Daten zu Neutrophilenzahlen und Thrombozytenzahlen erhoben wurden.

- Therapieabbrüche:

Therapieabbrüche aufgrund von Toxizitäten liegen in der Zulassungsstudie MM-003 zum Messzeitpunkt September 2013 bei 11,0 % der mit Pomalidomid+Dexamethason behandelten Patienten, gegenüber 10,7 % bei Patienten, die mit Dexamethason als Monotherapie behandelt wurden. Dies entspricht den prozentualen Anteilen von Patienten mit mindestens einem zum Absetzen des Studienarzneimittels führenden Unerwünschten Ereignisses. Diese Therapieabbruchrate hat jedoch auf die Anzahl Patienten in der Zielpopulation für Pomalidomid keinen Einfluss. Zudem ist die Therapieabbruchrate im Hinblick auf durchschnittliche Behandlungsdauern aus der Zulassungsstudie MM-003 in den nachfolgenden Kostenberechnungen bereits implizit mit berücksichtigt.

Neben medizinischen Gründen können auch Patientenpräferenzen dazu führen, dass eine Behandlung mit Pomalidomid nicht durchgeführt wird.

- Patientenpräferenzen:

Da das Multiple Myelom eine unheilbare Krankheit ist, steht für die Behandelten neben der Überlebensdauer vor allem die Lebensqualität im Vordergrund. In Abschnitt 3.2 wurde bereits dargelegt, wie der patientenrelevante Therapiebedarf eines verlängerten Gesamtüberlebens durch Pomalidomid gedeckt werden kann. Da sich bei einer Behandlung mit Pomalidomid zudem eine Verbesserung der Lebensqualitätssituation beobachten lässt, wäre eine Abweichung von diesen Patientenpräferenzen lediglich bei Patienten zu erwarten, die sich generell gegen eine Myelombehandlung entscheiden.

Oben genannte Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen ergeben somit, dass keine weitere Quantifizierung zur Reduzierung der mit Pomalidomid behandelten Patienten möglich war und größtenteils auch nicht zu erwarten ist.

Beschreiben Sie auf der 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 zugrundegelegten Quellen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse einzelner Rechenschritte für Pomalidomid+Dexamethason zusammenfassend erläutert.

Obergrenze für Marktanteil Pomalidomid

Bei einer Berücksichtigung von lediglich 60 % der Zielpopulation bleiben die Jahrestherapiekosten je Patient unverändert bei 128.178,59 €.

Die Anzahl der Patienten reduziert sich von 803 - 2.289 Patienten auf 482 - 1.373 Patienten.

Die Gesamtkosten für die GKV reduzieren sich von ca. 102,9 Mio. € bis 293,4 Mio. € auf ca. 61,8 Mio. € bis 176,0 Mio. €.

Abzug stationär behandelter Patienten

Bei einer Berücksichtigung von lediglich 96,6 % der Patienten, also ohne den aus Celgene-Daten ermittelten Anteil mit Pomalidomid stationär behandelter Patienten von 3,4 %, reduziert sich die Zielpopulation der GKV zusätzlich.

Die Anzahl der Patienten geht von 482 - 1.373 weiter zurück auf 466 - 1.326.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient bleiben weiterhin unverändert bei 128.178,59 €.

Die Gesamtkosten für die GKV reduzieren sich von ca. 61,8 Mio. € bis 176,0 Mio. € weiter auf ca. 59,7 Mio. € bis 170,1 Mio. €.

Berücksichtigung einer mittleren Behandlungsdauer von 5 Zyklen à 28 Tagen

Bei einer Berücksichtigung einer mittleren Behandlungsdauer von lediglich 5 Zyklen à 28 Tagen anstatt 13 Zyklen à 28 Tagen, reduzieren sich einzelne Komponenten der Behandlungskosten mit Pomalidomid+Dexamethason wie folgt:

- Die Arzneimittelkosten sowohl von Pomalidomid als auch von Dexamethason reduzieren sich direkt um den Faktor $5/13 = 38,5\%$, weil beide Arzneimittel lediglich über 5 anstatt 13 Zyklen à 28 Tage gegeben werden.
- Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen einer Pomalidomid-Behandlung reduzieren sich wie folgt:
 - anstatt 19 Blutuntersuchungen pro Jahr werden nur noch zwölf Blutuntersuchungen pro Jahr durchgeführt
 - anstatt 13 Schwangerschaftstests bzw. 13 hCG-Tests werden lediglich jeweils 5 Tests durchgeführt
- Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen einer Dexamethason-Behandlung reduzieren sich um 50 %, da augenärztliche Untersuchungen quartalsweise abgerechnet werden, und diese nun innerhalb von zwei anstatt vier Quartalen anfallen.

Die Therapiekosten pro Patient reduzieren sich erheblich von 128.178,59 € (bei einer Behandlung über 13,0 Zyklen) auf 49.316,80 € (bei einer Behandlung über 5,0 Zyklen).

Die Gesamtkosten für die GKV reduzieren sich ebenfalls erheblich, von ca. 59,7 Mio. € bis 170,1 Mio. € auf ca. 23,0 Mio. € bis 65,4 Mio. €.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zu Dosierung und Behandlungsschema von Pomalidomid+Dexamethason sowie möglichen, alternativen zielgerichteten Therapien wurden, ebenso wie Angaben zum Ressourcenverbrauch individueller Therapien, den jeweiligen Texten aus den Fachinformationen entnommen. Hierbei wurde eine Liste an zugelassenen, zielgerichteten Therapien und deren Wirkstoffe berücksichtigt, die Celgene vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Verfügung gestellt wurde. Diese Wirkstoffe wurden als Monotherapien bzw. Kombinationstherapien berücksichtigt, sofern diese in einzelnen Fachinformation Erwähnung fanden und sofern diese aus einer Kombination an Wirkstoffen bestanden, die allesamt im Vertrieb sind. Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten für alle im Rahmen dieses Abschnitts untersuchten Arzneimittel (Abschnitt 3.3.3) wurden mit Stand 15.08.2015 gemäß Angaben aus der Lauer-Taxe berechnet. Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeit wurden auf Basis der individuellen Fachinformationen pro Arzneimittel identifiziert. Offene Fragen wurden in Gesprächen mit einem fachkundigen niedergelassenen Hämatologen erörtert und entsprechend geklärt. Individuelle Punktwerte einzelner GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (Stand: August 2015). Zur Berechnung von Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurden Kosten für GKV-Zusatzleistungen und deren Anwendungshäufigkeiten gemäß den individuellen Fachinformationen ebenso berücksichtigt wie die Arzneimittelkosten von Pomalidomid und Dexamethason und anderen zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet. Bei der Bestimmung eines maximalen Marktanteils wurde auf das erste Nutzendossier von Pomalidomid (Beschlussfassung vom 20.02.2014) Bezug genommen, in dem ein Anteil von maximal 60 % auf Basis von Lenalidomid-Daten ermittelt worden war.

Bei der Berechnung der Versorgungsanteile in Abschnitt 3.3.6 wurde der Anteil ambulant verkaufter IMNOVID[®]-Packungen über eine Zeitreihe zwischen Juli 2014 und Juni 2015 auf Basis von Celgene-Daten ermittelt und hiervon ein Mittelwert gebildet. Zudem wurden durchschnittliche Behandlungsdauern von IMNOVID[®] aus realen Versorgungsdaten berücksichtigt. Therapiekosten für Pomalidomid+Dexamethason, sowie zusätzliche GKV-Leistungen wurden aufgrund der veränderten Anwendungshäufigkeiten in Abschnitt 3.3.6 jeweils neu berechnet.

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. ABZ-PHARMA GMBH 2013. Fachinformation Dexa-CT 4/8 mg Tabletten.
2. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED 2014. Fachinformation Alkeran® 50 mg i. v.
3. BAXTER ONCOLOGY GMBH 2015. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g.
4. CELGENE EUROPE LIMITED 2013. EU-Risk Management Plan for Pomalidomide. EMEA/H/C/2682. Version 6.0, updated 05 June 2013.
5. CELGENE EUROPE LIMITED 2015a. EU-Risk Management Plan for Revlimid® (Lenalidomide). EMEA/H/C/717. Version 24.0, updated 23 February 2015.
6. CELGENE EUROPE LIMITED 2015b. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln.
7. CELGENE EUROPE LIMITED 2015c. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.
8. CELGENE GMBH 2013. Pomalidomid (Imnovid®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A.
9. CELGENE GMBH 2015. % verkaufte, ambulante Imnovid-Packungen (Juli 2014 bis Juni 2015).
10. FRICKE, U., ZAWINELL, A., ZEIDAN, R. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmärkte gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen.
11. GKV-SPITZENVERBAND 2015. Anlage 3 zur Hilfstaxe Stand 01.01.2015. Berlin.
12. IMFELD P 2014. Vergleichstabelle systemischer Glucocorticoide Universitätsspital Basel. Spital-Pharmazie
13. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015a. Fachinformation Caelyx® 2mg/ml.
14. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015b. Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver.
15. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV) 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2015. Berlin.
16. LAUER-FISCHER GMBH. 2015a. Lauer-Taxe online. Angaben zu Aciclovir 800 Heumann Tabletten (35 St.) [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.09.2015]
17. LAUER-FISCHER GMBH. 2015b. Lauer-Taxe online. Angaben zu Alkeran 50mg i.v. [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 14.08.2015 (Stand 15.08.2015)].
18. LAUER-FISCHER GMBH. 2015c. Lauer-Taxe online. Angaben zu CAELYX, 1 St., 20 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.08.2015 (Stand 15.08.2015)].
19. LAUER-FISCHER GMBH. 2015d. Lauer-Taxe online. Angaben zu CAELYX, 1 St., 50 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 11.09.2015 (Stand: 15.08.2015)].
20. LAUER-FISCHER GMBH. 2015e. Lauer-Taxe online. Angaben zu DEXA-CT, 100 St., 8mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 19.08.2015 (Stand 15.08.2015)].

21. LAUER-FISCHER GMBH. 2015f. *Lauer-Taxe online. Angaben zu DOXO CELL, 150 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
22. LAUER-FISCHER GMBH. 2015g. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Doxorubicin HEXAL, 100 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
23. LAUER-FISCHER GMBH. 2015h. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Doxorubicinhydrochlorid Teva, 20 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
24. LAUER-FISCHER GMBH. 2015i. *Lauer-Taxe online. Angaben zu ENDOXAN 1g (1 St.) [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 09.09.2015 (Stand: 15.08.2015).*
25. LAUER-FISCHER GMBH. 2015j. *Lauer-Taxe online. Angaben zu GRANISETRON DENK 1mg/ml (5 x 1) [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 06.09.2015 (Stand 01.09.2015).*
26. LAUER-FISCHER GMBH. 2015k. *Lauer-Taxe online. Angaben zu IMNOVID, 21 St., 3 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 19.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
27. LAUER-FISCHER GMBH. 2015l. *Lauer-Taxe online. Angaben zu IMNOVID, 21 St., 4 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
28. LAUER-FISCHER GMBH. 2015m. *Lauer-Taxe online. Angaben zu IntronA 30 Mio I.E. (8 Pens) [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 14.09.2015 (Stand 15.08.2015).*
29. LAUER-FISCHER GMBH. 2015n. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Prednisolon GALEN 20mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
30. LAUER-FISCHER GMBH. 2015o. *Lauer-Taxe online. Angaben zu REVLIMID, 21 St., 25 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
31. LAUER-FISCHER GMBH. 2015p. *Lauer-Taxe online. Angaben zu VELCADE, 1 St., 3,5 mg [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.08.2015 (Stand 15.08.2015).*
32. LAUER-FISCHER GMBH. 2015q. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Vincristinsulfat 1mg HEXAL [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 11.09.2015 (Stand: 15.08.2015).*
33. LAUER-FISCHER GMBH. 2015r. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Vincristinsulfat 2mg HEXAL [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 09.09.2015 (Stand: 15.08.2015).*
34. LAUER-FISCHER GMBH. 2015s. *Lauer-Taxe online. Datumsangaben zur Änderung des Verkehrsstatus von CARMUBRIS 100 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 12.09.2015 (Stand 15.08.2015).*
35. MERCK SERONO GMBH 2014. *Fachinformation Decortin® H Tabletten.*
36. MERCK SHARP & DOHME LIMITED 2013. *Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung.*
37. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015a. *Inzidenzzahlen, 1999-2011 [Online]. Berlin. [Accessed 26.08.2015 2015].*

38. *ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015b. Prävalenzzahlen, 2004-2011 [Online]. Berlin. [Accessed 26.08.2015 2015].*
39. *STATISTISCHES BUNDESAMT 2012 Geburten in Deutschland - Ausgabe 2012. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012.*
40. *STATISTISCHES BUNDESAMT 2014. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014.*
41. *TEVA GMBH 2014a. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml.*
42. *TEVA GMBH 2014b. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung.*
43. *UNIVERSITÄTS-KLINIKUM ULM. 2015. Körperoberfläche berechnen. Berechnung der Körperoberfläche für Erwachsene nach Dubois [Online]. Available: <http://www.uni-ulm.de/onkologie/tools/ko.php> [Accessed 10.09.2015].*
44. *WISSENSCHAFTLICHES INSTITUT DER AOK (WIDO) 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014*
45. *WISSENSCHAFTLICHES INSTITUT DER AOK (WIDO) 2015. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015*

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sind der Produktinformation (Kombination aus Fach- und Gebrauchsinformation sowie Kennzeichnung und Annex II); Stand 27.05.2015 entnommen (Celgene Europe Limited, 2015):

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind.

Anforderungen an die Infrastruktur

- Einhaltung der Vorgaben des Risikominimierungsplans
- Es ist mit einem teratogenen Effekt von Pomalidomid beim Menschen zu rechnen.
- Aufklärung der Patienten über das teratogene Risiko und die erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen durch den verschreibenden Arzt.
- Sicherstellung durch den verschreibenden Arzt, dass die Patienten die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllen (inklusive der Bestätigung über einen adäquaten Grad an Verständnis der Patientin) und bestätigen (ausführliche Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms in Modul 5).
- Abgabe von Aufklärungsmaterial (Patienteninformationsbroschüre, Patientenkarte (Therapiepass)) an den Patienten durch den verschreibenden Arzt.
- Einführung eines national kontrollierten Distributionssystems; dieses umfasst
 - die Verwendung einer Patientenkarte (Therapiepass) und/oder ähnlichen Materialien zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe.
 - die Erfassung detaillierter Angaben über die Indikation zur Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation innerhalb des Landes.

- Aufklärung der Patienten,
 - Pomalidomid niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.
 - während der Behandlung und sieben Tage nach Beendigung der Behandlung kein Blut, keinen Samen bzw. kein Spermium zu spenden. Dies gilt auch während Dosisunterbrechungen.

Empfängnisverhütung

- Gebärfähige Frauen müssen vier Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung, selbst während einer Einnahmeunterbrechung und für vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Dies ist nicht erforderlich, falls die Patientin eine absolute und ständige Enthaltensamkeit zusichert. Diese Bestätigung ist monatlich zu erneuern.
- Frauen gelten als nicht gebärfähig, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
 - Alter ≥ 50 Jahre und seit mindestens einem Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch; eine Amenorrhöe nach Tumorthherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus.
 - vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Gynäkologen.
 - frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
 - XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.
- Nach Anwendung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung seit mindestens 4 Wochen ist vor Behandlungsbeginn die Durchführung eines ärztlich überwachten Schwangerschaftstests (Sensitivität ≥ 25 mI.E./ml) mit negativem Ergebnis erforderlich. Ein solcher Test muss alle vier Wochen wiederholt werden, einschließlich vier Wochen nach Beendigung der Behandlung, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den drei Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden. Eine Durchführung der Schwangerschaftstests ist auch bei gebärfähigen Frauen, die absolute und ständige Enthaltensamkeit praktizieren, erforderlich. Es wird empfohlen, den Schwangerschaftstest, die Ausstellung der Verschreibung und die Abgabe von Pomalidomid idealerweise am selben Tag durchzuführen.
- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva ist aufgrund des Risikos für venöse Thromboembolien nicht empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dexamethason kann die Wirksamkeit kontrazeptiver Steroide reduziert sein.
- Bei Patientinnen mit Neutropenie sollte beim Einsetzen von Hormonimplantaten und Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinpressaren aufgrund eines erhöhten Risikos für Infektionen eine Antibiotika-Prophylaxe erwogen werden; die Anwendung von Kupfer-freisetzenden Intrauterinpressaren ist im Allgemeinen nicht empfohlen.

- Alle männliche Patienten müssen während der Behandlung, einschließlich Einnahmeunterbrechungen, und für sieben Tage nach Behandlungsende Kondome verwenden, wenn die Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet, da Pomalidomid in die Samenflüssigkeit übertritt. Dies gilt auch für Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen haben.

Weitere Hinweise

- Die Höchstverordnungsmenge pro Verschreibung darf den Bedarf für vier Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. zwölf Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer) nicht überschreiten.
- Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von sieben Tagen nach Verschreibung und nach einem ärztlich überwachten Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis erfolgen.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

- IMNOVID[®] sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden und sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser unabhängig von einer Mahlzeit geschluckt werden. Wird die Einnahme der Kapseln an einem Tag vergessen, so ist am nächsten Tag die normal verordnete Dosis zu gewohnter Zeit einzunehmen. Die vergessene Dosis darf nicht nachgeholt werden.
- Die Behandlung soll bei Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden.
- Bei einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen zur Ausscheidung ergriffen werden, da die Dialysierbarkeit von Pomalidomid und seinen Metaboliten nicht bekannt ist.

Gegenanzeigen

- Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt.
- Männliche Patienten, die nicht in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten.
- Überempfindlichkeit gegen Pomalidomid oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit in der Vorgeschichte aufgetretenen schwerwiegenden allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit der Gabe von Thalidomid oder Lenalidomid.

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

- Patienten sind auf hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Neutropenien zu überwachen. Die Patienten sind aufzuklären, febrile Episoden sofort zu melden. Die Ärzte sind angehalten, auf Anzeichen von Blutungen, einschließlich Epistaxis, zu achten. Eine Kontrolle des kompletten Blutbildes ist zu Behandlungsbeginn, in den ersten acht Wochen wöchentlich und im Anschluss monatlich erforderlich. Gegebenenfalls ist eine unterstützende Gabe von Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren nötig.
- Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien müssen engmaschig überwacht werden. Alle beeinflussbaren Risikofaktoren sollten minimiert werden. Patienten und Ärzte sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie achten und Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Anschwellen von Armen oder Beinen einen Arzt aufzusuchen. Eine Therapie mit Antikoagulantien wird insbesondere bei Patienten mit thrombotischen Risikofaktoren, falls keine Kontraindikation vorliegt, empfohlen. Erythropoetische Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden.
- Bei der Behandlung von Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 oder signifikanter kardialer Dysfunktion ist entsprechende Vorsicht geboten, einschließlich regelmäßiger Überwachung auf Anzeichen einer Herzinsuffizienz.
- Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn sind aufgrund des Risikos eines Tumorlyse-Syndroms engmaschig zu überwachen und es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.
- Ärzte sind angehalten, die Patienten vor und während der Therapie mit Pomalidomid mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primärmalignome zu untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einzuleiten.
- Bei Patienten mit Hautausschlag Grad 2-3 sollte eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Pomalidomid erwogen werden. Bei Angioödem, Hautausschlag Grad 4, exfoliativem oder bullösem Hautausschlag muss Pomalidomid dauerhaft abgesetzt werden.
- Ein Übergang von Pomalidomid in die Muttermilch ist nicht bekannt. Unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter soll entschieden werden, ob das Stillen oder die Arzneimittelgabe zu unterbrechen ist.
- Patienten mit Fatigue, Bewusstseinsintrübung, Verwirrtheit oder Schwindel sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Pomalidomid keine Fahrzeuge zu führen, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Tätigkeiten auszuüben. Zudem dürfen Sie ohne vorherige ärztliche Beratung keine anderen Arzneimittel anwenden, die Schwindel oder Verwirrtheit hervorrufen können.
- Bei Patienten mit akutem Auftreten oder ungeklärter Verschlechterung pulmonaler Symptome ist bis zur Abklärung dieser Symptome die Behandlung mit Pomalidomid abzusetzen. Wenn sich das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt, ist eine angemessene Behandlung einzuleiten. Erst nach gründlicher Beurteilung des Nutzens und der Risiken sollte Pomalidomid wieder verabreicht werden.
- Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion ist für die ersten 6 Monate der Behandlung mit Pomalidomid und anschließend nach klinischer Indikation empfohlen.

Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) sollte eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Nebenwirkungen durch eine möglicherweise erhöhte Pomalidomid-Konzentration erfolgen.
- Die Warfarinkonzentration sollte während einer Behandlung engmaschig überwacht werden.
- Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden.

Dosisanpassungen

Tabelle 3-27: Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen

| Toxizität | Dosisanpassung |
|---|--|
| Neutropenie | |
| Absolute Neutrophilenzahl $<0,5 \times 10^9/l$ oder febrile Neutropenie (Fieber $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und Absolute Neutrophilenzahl $<1 \times 10^9/l$) | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, anschließend wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes |
| Wiederanstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf $\geq 1 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg qd |
| Bei jedem danach auftretenden Absinken auf $<0,5 \times 10^9/l$ | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung |
| Wiederanstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf $\geq 1 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor |
| Thrombozytopenie | |
| Thrombozytenzahl $<25 \times 10^9/l$ | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, anschließend wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes |
| Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg qd |
| Bei jedem danach auftretenden Absinken auf $<25 \times 10^9/l$ | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung |
| Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor |

- Der Beginn eines neuen Behandlungszyklus mit Pomalidomid sollte erst erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ ist.
- Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt die Gabe von Wachstumsfaktoren erwägen.
- Bei Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 4, bei denen ein Zusammenhang mit der Gabe von Pomalidomid vermutet wird, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Behandlung nach Abklingen der Nebenwirkung auf \leq Grad 2 nach Ermessen des Arztes mit einer um 1 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
- Bei Auftreten von Nebenwirkungen nach Dosisreduktion auf 1 mg ist Pomalidomid endgültig abzusetzen.

Tabelle 3-28: Schritte zur Dexamethason-Dosisreduktion

| Dosisstufe | Menge Dexamethason in mg/d* |
|---------------------------|-----------------------------|
| Alter ≤75 Jahre | |
| Initialdosis | 40 mg |
| Dosisstufe 1 | 20 mg |
| Dosisstufe 2 | 10 mg |
| Alter >75 Jahre | |
| Initialdosis | 20 mg |
| Dosisstufe 1 | 12 mg |
| Dosisstufe 2 | 8 mg |

*an d 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus

Tabelle 3-29: Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen

| Toxizität | Dosisanpassung |
|---|---|
| Dyspepsie Grad 1-2 | Beibehaltung der Dosis und Behandlung mit Histamin-(H ₂)-Blockern oder Ähnlichem. Dosisreduktion um eine Stufe bei Fortbestehen der Symptome |
| Dyspepsie ≥Grad 3 | Behandlungsunterbrechung bis zur Kontrolle der Symptome. Zusätzliche Anwendung von H ₂ -Blockern oder Ähnlichem und Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |
| Ödem ≥Grad 3 | Diuretikagabe nach Bedarf und Dosisreduktion um eine Stufe |
| Verwirrtheit oder Veränderung der Stimmungslage ≥Grad 2 | Behandlungsunterbrechung bis zum Rückgang der Symptome. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |
| Muskelschwäche ≥Grad 2 | Behandlungsunterbrechung bis zu einer Muskelschwäche ≤Grad 1. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |
| Hyperglykämie ≥Grad 3 | Dosisreduktion um eine Stufe. Behandlung mit Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln je nach Bedarf |
| Akute Pankreatitis | Absetzen der Dexamethason-Behandlung |
| Sonstige schwerwiegende Dexamethason-bedingte unerwünschte Ereignisse ≥Grad 3 | Absetzen der Dexamethason-Behandlung bis zum Rückgang des unerwünschten Ereignisses auf ≤Grad 2 Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |

- Dauert die Erholung von den Toxizitäten länger als 14 Tage, muss die Dexamethason-Dosis um eine Dosisstufe reduziert werden.

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 abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Der Annex IIb des EPAR verweist hier auf die Produktinformation von Pomalidomid, Abschnitt 4.2 (European Medicines Agency (EMA), 2013b). Die Behandlung darf nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms besitzen (Celgene Europe Limited, 2015).

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

Trifft nicht zu.

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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und muss dieses Programm national umsetzen, um zu gewährleisten, dass (European Medicines Agency (EMA), 2013a):

- vor Markteinführung alle Ärzte, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben, und alle Apotheker, die möglicherweise Pomalidomid abgeben, eine „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ erhalten.
- vor der Verschreibung (und wo zutreffend und nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde vor der Abgabe) alle Angehörigen der Heilberufe, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben (und abzugeben), mit einem Informationspaket für Ärzte ausgestattet werden, das Folgendes enthält
 - Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Patientenkarten
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Gebrauchsinformation und Beschriftungsentwürfe für die Kennzeichnung
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Details des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sollen mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abgestimmt und vor der Markteinführung des Arzneimittels umgesetzt werden.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll den finalen Text der „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ sowie den Inhalt des Informationspakets für Ärzte mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abstimmen und gewährleisten, dass dieses Material die Hauptelemente, wie unten beschrieben, enthält.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll der Implementierung eines Systems für die Patientenkarten in jedem Mitgliedsstaat zustimmen.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll außerdem vor der Markteinführung des Arzneimittels mit jedem Mitgliedsstaat, den Aufbau nationaler Maßnahmen abstimmen, um die Wirksamkeit und die Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms zu bewerten.

Einzubeziehende Hauptelemente:

- „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“
- Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe mit folgenden Elementen
 - kurzer Hintergrund zu Pomalidomid und dessen zugelassener Indikation
 - Dosierung
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden, aufgrund der Teratogenität von Pomalidomid bei Tieren und des zu erwartenden teratogenen Effekts von Pomalidomid bei Menschen
 - Auflagen für die Angehörigen der Heilberufe in Bezug auf die Verschreibung von Pomalidomid
 - Sicherheitshinweise für alle Patienten
 - Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Einteilung der Patienten basierend auf Geschlecht und Gebärfähigkeit
 - Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
 - Sicherheitshinweise für Männer
 - Maßnahmen im Falle einer Schwangerschaft
- Informationsbroschüren für Patienten
- Patientenkarte

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-30: Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen

| Beschreibung | Fällig am |
|--|---|
| Führen eines nicht-interventionellen Registers nach Markteinführung mit Patienten, die wegen eines rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms mit Pomalidomid behandelt werden, um die Inzidenz von Nebenwirkungen, die Implementierung und Einhaltung des Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sowie <i>Off-Label</i> -Anwendungen des Arzneimittels und das kontrollierte Distributionssystem auf Landesebene im Einvernehmen mit den zuständigen nationalen Behörden zu überwachen. | Abschließender klinischer Studienbericht: 30. April 2020 |

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 abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

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.

Der EU-Risikomanagementplan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Der RMP enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP ist in Tabelle 3-31, laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung sind in Tabelle 3-32 dargestellt.

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-Risikomanagementplan

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|-------------------------------|--|--|
| Identifizierte Risiken | | |
| Teratogenität | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindiziert bei schwangeren Frauen und bei gebärfähigen Frauen, außer wenn alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Pomalidomid ist ebenfalls kontraindiziert bei männlichen Patienten, die nicht dazu in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <ul style="list-style-type: none"> - Kriterien für nicht gebärfähige Frauen - Beratung - Verhütung - Schwangerschaftstest - Vorsichtsmaßnahmen für Männer - Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen - Dauer der Verschreibung • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillen • Darstellung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit • Spezielle Formulare zur Erfassung der Exposition in der Schwangerschaft und Nachbeobachtung • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | Celgene Schwangerschaftsverhütungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> - „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ vor Markteinführung - Informationspaket für Angehörige der Heilberufe einschließlich der Broschüre - Behandlungsalgorithmus, Formular zum Berichten von Schwangerschaften, Patientenkarte und/oder äquivalentes Instrument, und Patientenbroschüre • Therapiemanagement <ul style="list-style-type: none"> - Kriterien zur Ermittlung gebärfähiger Frauen, Verhütungsmaßnahmen und Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen - Hinweis in der Fachinformation, „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ und Aufklärungsmaterialien |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Verfahren um eine vollständige Umsetzung der adäquaten Maßnahmen zu gewährleisten <ul style="list-style-type: none"> - Patientenkarte zur Dokumentation der Gebärfähigkeit, Beratung und Schwangerschaftstest |
| Neutropenie | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Hinweise für Dosisanpassung bei Neutropenie • Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Warnhinweise zu Neutropenie und Hinweise zur Durchführung von Bluttests bei Behandlungsbeginn, wöchentlich in den ersten 8 Wochen und anschließend monatlich • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe |
| Thromboembolische Ereignisse | <p>Routine- Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation hebt das mögliche Auftreten venöser und arterieller Thromboembolien hervor und beinhaltet Empfehlungen zur Prophylaxe mit Antikoagulantien • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Periphere Neuropathie | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation weist auf eine angemessene Vorsicht bei Erwägung einer Behandlung von Patienten mit bestehender peripherer Neuropathie \geqGrad 2 mit Pomalidomid hin • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Infektion | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Infektionen und Infestationen als unerwünschte Ereignisse und Darstellung von Infektionen im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------|---|---|
| Thrombozytopenie und Blutung | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Empfehlung für Dosisanpassung bei Thrombozytopenie • Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Warnhinweise zu Thrombozytopenien und Empfehlung zur Durchführung von Bluttests bei Behandlungsbeginn, wöchentlich in den ersten 8 Wochen und anschließend monatlich. Empfehlung auf Blutungszeichen zu achten • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Tumorlyse-Syndrom | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Warnhinweis bezüglich des möglichen Auftretens eines Tumorlyse-Syndroms und dass das größte Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn besteht. Hinweis für eine engmaschige Überwachung dieser Patienten und für das Treffen von geeigneten Vorsichtsmaßnahmen. • zur Zeit laufendes Verfahren (II05), um das Tumorlyse-Syndrom im Abschnitt 4.8 der Fach- und Gebrauchsinformation als unerwünschte Nebenwirkung aufzunehmen | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe |
| Somnolenz | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.7 der Fachinformation: Warnhinweis zur Fahrtüchtigkeit/Bedienen von Maschinen oder das Ausführen anderer mit Risiko behafteten Tätigkeiten unter Pomalidomidanwendung • Warnung in der Packungsinformation | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Panzytopenie | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Zeit laufendes Verfahren (II05) um die Panzytopenie im Abschnitt 4.8 der Fachinformation und Packungsbeilage als unerwünschte Nebenwirkung aufzunehmen | Keine vorgeschlagen |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|----------------------------|--|---|
| Potentielle Risiken | | |
| Sekundäre Primär-malignome | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Warnhinweis, dass sekundäre Primärmalignome bei Patienten, die Pomalidomid erhalten haben, berichtet wurden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primärmalignome sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten. • Darstellung der präklinischen Daten zur Sicherheit im Abschnitt 5.3 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Schilddrüsensstörungen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten | Keine vorgeschlagen |
| Nierenversagen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung als unerwünschtes Ereignis im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Auflistung in der Packungsbeilage | Keine vorgeschlagen |
| Schwere Hautreaktionen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes als unerwünschte Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Auflistung in der Packungsbeilage | Keine vorgeschlagen |
| Herzversagen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation weist auf eine angemessene Vorsicht bei Erwägung einer Behandlung von Patienten mit erheblicher kardialer Dysfunktion (kongestives Herzversagen (New York Heart Association Klasse III oder IV); Myokardinfarkt innerhalb 12 Mo vor Studienbeginn, instabile oder schlecht kontrollierte Angina pectoris) mit Pomalidomid hin | Keine vorgeschlagen |
| Herzarrhythmie | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung in der Packungsbeilage | Keine vorgeschlagen |
| Lebererkrankungen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist beschrieben in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|--|
| Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Ausführung der mit einer Pomalidomidbehandlung assoziierten Risiken und der bei spezifischen unerwünschten Ereignissen zu ergreifenden Maßnahmen in der Fachinformation • Detaillierte Ausführung der mit einer Pomalidomidbehandlung assoziierten Risiken, deren Symptome und der durch den Patienten zu ergreifenden Maßnahmen in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollierte Distribution • Aufklärungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> - Therapiemanagement - Verschreibungskontrollen - Abgabekontrollen - Evaluierung - Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation • Patientenkarte und/oder ein äquivalentes Instrument |
| Fehlende Informationen | | |
| Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abhandlung der Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abhandlung der Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Interaktionen mit Arzneimitteln, die CYP1A2, 3A4/5 und P-gp betreffen und durch diese metabolisiert werden | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5 der Fachinformation hebt hervor, dass Pomalidomid teilweise durch CYP1A2 und CYP3A4/5 metabolisiert wird und dass Pomalidomid ein Substrat für P-gp ist und stellt die Effekte der gleichzeitigen Gabe starker Inhibitoren oder Induktoren von CYP1A2, CYP3A4/5 und P-gp während der Pomalidomidbehandlung dar. Bei Patienten, die Pomalidomid zusammen mit solchen Inhibitoren/Induktoren erhalten ist eine engmaschige Überwachung von unerwünschten Nebenwirkungen empfohlen • Dargestellt im Abschnitt 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Interaktion mit oralen Kontrazeptiva | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5 der Fachinformation hebt hervor, dass der potenzielle Einfluss von Pomalidomid auf die Wirkung oraler Kontrazeptiva nicht klinisch untersucht wurde | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung bei Patienten anderer Ethnizität | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgeschlagen | Keine vorgeschlagen |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|----------------------------|--|--|
| Anwendung bei Kindern | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 der Fachinformation besagt, dass es im Anwendungsgebiet Multiples Myelom keinen relevanten Nutzen von Pomalidomid bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren gibt Darstellung in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung in der Stillzeit | Routine- Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.6 der Fachinformation hebt hervor, dass obwohl keine klinischen Daten zum Übergang von Pomalidomid in die Muttermilch existieren, bei laktierenden Ratten Pomalidomid nach der Anwendung beim Muttertier in der Milch wiedergefunden wurde. Aufgrund des Potenzials von Pomalidomid für unerwünschte Nebenwirkungen in gestillten Kindern, sollte, unter Berücksichtigung der Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung der Mutter, zwischen Abstillen oder Absetzen des Medikaments entschieden werden Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | Keine vorgeschlagen |

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2013a) (Celgene Europe Limited, 2013b)

Tabelle 3-32: Laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

| Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)* | Ziele | Adressierte Sicherheitsbedenken | Status (geplant, laufend) | Zeitpunkt der Einreichung des Abschluss- oder regelmäßigen Berichts |
|---|--|---|---|---|
| Nicht interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rrMM, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm und der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation und des kontrollier- | <ul style="list-style-type: none"> Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm und der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation | <ul style="list-style-type: none"> Teratogenität Neutropenie Infektion Thrombolische Ereignisse periphere Neuropathie Thrombozytopenie und Blutung Somnolenz Tumorlyse-Syndrom Panzytopenie SPM Schilddrüsenerkrankungen Nierenversagen | <ul style="list-style-type: none"> geplant nach Aufnahme der geringfügigen Änderungen, die vom PRAC empfohlen wurden, ist die Einreichung des überarbeiteten Registerprotokolls an das PRAC am 14. Januar 2014 erfolgt. | <ul style="list-style-type: none"> 30. April 2020 (Abschlussbericht) Aktualisierungen in Rahmen des PSURs |

| Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)* | Ziele | Adressierte Sicherheitsbedenken | Status (geplant, laufend) | Zeitpunkt der Einreichung des Abschluss- oder regelmäßigen Berichtes |
|---|---|--|--|---|
| ten Distributions-systems auf Landes-ebene im Einvernehmen mit der relevanten nationalen Behörde Kategorie 1 | | <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hautreaktionen • Herzversagen • Herzarrhythmie (inkl. Bradykardie) • Lebererkrankungen • Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation | | |
| Aufgefordertes Berichten von SPM in allen klinischen Studien von Celgene Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Inzidenz von SPM in klinischen Studien | <ul style="list-style-type: none"> • SPM | <ul style="list-style-type: none"> • geplant | <ul style="list-style-type: none"> • PSUR/DSUR-Zyklen |
| Langzeit-Nachbeobachtung von SPM in allen durch Celgene gesponsorten klinischen Studien Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Nachbeobachtung von SPM in klinischen Studien | <ul style="list-style-type: none"> • SPM | <ul style="list-style-type: none"> • geplant | <ul style="list-style-type: none"> • PSUR/DSUR-Zyklen |
| MM-008: Studie zur Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit MM** Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Anwendung von Pomalidomid in der Patientensubgruppe | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn Q2 2012 | <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse in Juni 2017 (Einschätzung) |
| CP-009: Studie zur Leberfunktionsstörung bei Patienten bei Patienten mit MM*** Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Anwendung von Pomalidomid in der Patientensubgruppe | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn Q1 2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse in Juni 2017 (Einschätzung) |

*Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (zentral für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Spezifische Auflagen, Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

**Kohorte A: normale/leichte Nierenfunktionsstörung; Kohorte B: schwere Nierenfunktionsstörung; Kohorte C: Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Dialyse

***Kohorte 1 und 2: Gesunde Studienteilnehmer mit normaler Leberfunktion vs. Teilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung. Basierend auf den Ergebnissen dieser beiden Kohorten wird eine Entscheidung getroffen, ob eine zusätzliche Evaluierung bei Teilnehmern mit moderater und leichter Leberfunktionsstörung erforderlich ist

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2013a) (Celgene Europe Limited, 2013b)

Die zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen, wie in der Tabelle 3-31 dargestellt, sind in Deutschland umfassend umgesetzt worden. Diese Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Entsprechend der Vorgaben des Risikomanagementplans wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm implementiert. Es wurden Aufklärungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem BfArM vor Markteinführung an die Angehörige der Heilberufe am 28. August 2013 versandt wurden. Format und Inhalt der deutschen Aufklärungsmaterialien sind mit der nationalen Behörde abgestimmt. Die RMP-Aufklärungsmaterialien sind dem Modul 5 beigefügt.

Diese Aufklärungsmaterialien umfassen:

Informationspaket für Angehörige der Heilberufe

- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm
- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe mit relevanten Sicherheitshinweisen
- Informationsbroschüre für alle Patientenkategorien
- Entscheidungsbaum für den Therapiebeginn zur Kategorisierung der Patienten nach Geschlecht und Gebärfähigkeit zur Feststellung einer erforderlichen Schwangerschaftsverhütung und effektiven Empfängnisverhütung
- Einverständniserklärungen für den Patienten
- Patientenkarte (Therapiepass)

Maßnahmen vor Therapiebeginn (Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2013a)

- Der Verordner hat sich vor Therapiebeginn mit den Broschüren für Angehörige der Heilberufe vertraut zu machen.
- Die Patienten sind umfassend über die mit einer Pomalidomidtherapie assoziierten Risiken und über das Schwangerschaftsverhütungsprogramm aufzuklären.
- Den Patienten ist die Informationsbroschüre auszuhändigen.
- Eine schriftliche Erklärung über die erfolgte Aufklärung und deren Verständnis sind durch den Patienten und den Arzt zu unterzeichnen.
- Der verschreibende Arzt muss eine Patientenkarte (Therapiepass) ausfüllen.

Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Die Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms wird in Deutschland gewährleistet durch:

- die Verwendung des Formulars für die Erfassung von Schwangerschaften. Ärzte, die Pomalidomid verschreiben, sind angehalten, Schwangerschaften zu melden. Ein Formular zur Erfassung von Schwangerschaften ist in den Informationsmaterialien enthalten, welche dem Arzt zur Verfügung gestellt werden.
- den Schwangerschafts-Nachverfolgungsprozess einschließlich der Ursachenanalyse.

- die Durchführung eines nicht-interventionellen Registers nach der Zulassung in der Indikation.

Therapiemanagement (Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2013a)

Die mit einer Pomalidomidbehandlung assoziierten teratogenen Risiken wurden in der Fachinformation, der „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ und in den Aufklärungsmaterialien beschrieben. Zur Ermittlung gebärfähiger Frauen wurden detaillierte Kriterien festgelegt. Bei gebärfähigen Frauen ist bei gesicherter Durchführung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung durch die Patientin vor Erstverordnung und im Verlauf der Behandlung alle vier Wochen ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Eine Verordnung ist nur bei negativem Ergebnis möglich. Im Idealfall erfolgen die Durchführung des Schwangerschaftstests und die Verordnung und Abgabe von Pomalidomid am selben Tag. Bei positivem Ergebnis bzw. bei keiner gesicherten Durchführung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ist Pomalidomid zu diesem Zeitpunkt nicht zu verordnen. Ist während der Behandlung ein Schwangerschaftstest positiv, ist die Behandlung sofort zu beenden und die Patientin an einen in Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu überweisen.

Kontrolle der Verschreibungen (Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2013a)

Pomalidomid unterliegt der Verschreibungspflicht und darf erst verordnet werden, wenn durch eine klinische Untersuchung eine Eignung des Patienten für eine Behandlung mit Pomalidomid festgestellt wurde. Der Verordner hat die Höchstverordnungsmenge pro Verordnung zu beachten. Diese entspricht dem Bedarf für vier Wochen für gebärfähige Frauen bzw. Bedarf für zwölf Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen. Die erforderlichen länderspezifischen Verordnungskontrollen sind in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe beschrieben.

Einführung eines Distributionssystems

Mit Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, die zum 1. März 2013 in Kraft getreten ist, wurde explizit für die deutsche Situation ein besonderer Umgang für die Verordnung von Pomalidomid geschaffen. Für die Verschreibung von Pomalidomid ist ein zweiteiliges Sonderrezeptformular - das T-Rezept - erforderlich. Die T-Rezepte tragen eine laufende Nummer, die eine eindeutige Zuordnung jedes Rezeptes zu einem Verordner ermöglicht. Die entsprechenden Rezept-Vordrucke müssen beim BfArM u. a. gegen Nachweis ausreichender Sachkenntnisse bei der Verschreibung von Arzneimitteln nach § 3a AMVV gesondert angefordert werden (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015b). Das BfArM führt zudem das T-Register, das für die Überwachung und Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben im Zusammenhang mit der Verordnung von T-Rezepten verantwortlich zeichnet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013).

Welche Modalitäten sind bei der Verschreibung von Pomalidomid verbindlich einzuhalten?

Eine Verordnung von Pomalidomid muss ausschließlich auf einem nummerierten zweiteiligen Sonderrezept (T-Rezept) erfolgen.

- Auf einem T-Rezept dürfen ausschließlich die Wirkstoffe Pomalidomid, Lenalidomid oder Thalidomid verordnet werden.
- Der verordnende Arzt muss bestätigen, dass alle Sicherheitsbestimmungen gemäß der aktuellen Fachinformation eingehalten werden. Die Verschreibung muss zudem die Bestätigung der verschreibenden ärztlichen Person enthalten, dass der Patientin oder dem Patienten vor Therapiebeginn geeignetes medizinisches Informationsmaterial und die aktuelle Gebrauchsinformation des Fertigarzneimittels überreicht wurden. Auf der Verschreibung muss vermerkt sein, ob die Behandlung innerhalb oder außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes erfolgt.
- Die Höchstverordnungsmenge pro Verordnung darf den Bedarf für vier Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. zwölf Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer) nicht überschreiten.
- Die Verschreibung von Pomalidomid ist lediglich sechs Tage (nach Datum der Ausstellung) gültig.
- Die Durchschriften der Vordrucke sind vom Apotheker der abgebenden Apotheke wöchentlich dem BfArM zu übermitteln.

Was ist bei dem Erwerb und der Abgabe von Pomalidomid in der Apotheke aufzuzeichnen?(Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015a)

- Folgende Angaben sind bei Erwerb und Abgabe von Pomalidomid zu dokumentieren:
 - Die Bezeichnung, die Chargenbezeichnung und die Menge des Arzneimittels oder des Wirkstoffs
 - Das Datum des Erwerbs und der Abgabe
 - Name oder die Firma und die Anschrift des Lieferanten, der verschreibenden ärztlichen Person und der Person, für die das Arzneimittel bestimmt ist
 - Das Datum des Versands der Durchschriften der T-Rezept-Vordrucke an das BfArM
- Für Arzneimittel, die Pomalidomid enthalten, ist ein Inverkehrbringen im Wege des Versandes nach § 43 Abs. 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes nicht zulässig (§ 17 Abs. 2 b Apothekenbetriebsordnung)

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Packungsbeilage und Aufklärungsmaterialien

Die in Tabelle 3-31 beschriebenen Risiken wurden in Absprache mit der zuständigen Zulassungsbehörde in der Fachinformation und zum Teil in der Packungsbeilage beschrieben. Informationen zu Teratogenität, thrombolischen Ereignissen, peripherer Neutropathie, Infektion, Thrombozytopenie, Blutung und Somnolenz wurden in das Informationspaket für Angehörige der Heilberufe und in die Patientenbroschüre aufgenommen. Das Informationspaket für Angehörige der Heilberufe enthält zudem Hinweise zum Tumorlyse-Syndrom.

Risikominimierungsmaßnahmen bezüglich der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation

Gemäß Risikomanagementplan wurde ein Distributionssystem implementiert, das die Verschreibung von Pomalidomid auf einem Sonderrezept erfordert. Die verschreibende ärztliche Person hat hierbei ausdrücklich zu vermerken, ob es sich bei der Verschreibung um eine Behandlung innerhalb oder außerhalb der zugelassenen Indikation handelt. Die wöchentliche Übermittlung der Rezeptdurchschläge an das BfArM ermöglicht eine Evaluierung und Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation.

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 abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

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 weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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 abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

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 zur Umsetzung des Risikomanagementplans stammen vom pharmazeutischen Unternehmer. Die Anforderungen zur Verordnung und Abgabe von Pomalidomid sind der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Apothekenbetriebsordnung entnommen. Ergänzende Informationen sind auf der Internetpräsenz des BfArM abrufbar.

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. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) 2013. Bericht T-Register: 2. Halbjahr 2012 (1.7.2012-31.12.2012).
2. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ 2015a. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). Berlin.
3. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ 2015b. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV). Berlin.
4. CELGENE EUROPE LIMITED 2013a. EU-Risk Management Plan for Pomalidomide. EMEA/H/C/2682. Version 6.0, updated 05 June 2013.
5. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. EU-RMP Annex 1 (Interface for EudraVigilance).
6. CELGENE EUROPE LIMITED 2015. IMNOVID® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation).
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013a. Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of medicinal product to be implemented by the member states (EPAR Annex).
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013b. European Public Assessment Report: Pomalidomide, Annex IIB.