

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

*Therapie des vorbehandelten Multiplen Myeloms
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*

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

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms (eigene Darstellung nach [7, 8])	15
Tabelle 3-2: Diagnostik des Multiplen Myeloms (eigene Darstellung nach [2, 4]).....	17
Tabelle 3-3: Inzidenz des Multiplen Myeloms (näherungsweise abgebildet über ICD C90) für die Jahre 2007 bis 2016	23
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (näherungsweise abgebildet über ICD C90) für die Jahre 2007 bis 2012	26
Tabelle 3-5: Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms (näherungsweise abgebildet über ICD C90) für die Jahre 2013 bis 2021.....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-7: Konstruktion einer 10-Jahres-Prävalenz für ICD-10 C90 für das Jahr 2012.....	31
Tabelle 3-8: Konstruktion einer 10-Jahres-Prävalenz für ICD-10 C90 für das Jahr 2016.....	32
Tabelle 3-9: Ermittelte Inzidenz und Prävalenz von ICD C90 aus der Kassendatenanalyse..	35
Tabelle 3-10: Anteil der Inzidenz an der Prävalenz zur Abschätzung der Patienten der 1. Therapielinie.....	36
Tabelle 3-11: Anteil Lenalidomid-basierter Therapieregime.....	41
Tabelle 3-12: Anteil Lenalidomid-basierter Therapieregime im Zeitverlauf.....	42
Tabelle 3-13: Ableitung der GKV-Zielpopulation für Elotuzumab.....	44
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-16: Dosierungsschema der Kombination von Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	56
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-20: Arzneimittel-Kosten für ein Behandlungsjahr	69
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung	75
Tabelle 3-23: Prämedikation und Kosten pro Anwendung	75

Tabelle 3-24: 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).....	80
Tabelle 3-25: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	83
Tabelle 3-26: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteraler Zubereitung	83
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-28: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Krankheitsverlauf im Multiplen Myelom (Quelle: eigene Darstellung).....	21
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Multiples Myelom (näherungsweise abgebildet über ICD C90) in Deutschland, 2011-2012 (Quelle: RKI [13]).....	24
Abbildung 3: Absolute 10-Jahres-Überlebensrate für Multiples Myelom (näherungsweise abgebildet über ICD C90), 2011-2012 (Quelle: RKI [13]).....	25
Abbildung 4: Schritte zur Bestimmung der Zielpopulation (Quelle: eigene Darstellung)	29
Abbildung 5: Datengrundlage der Auswertungen des TLN (Quelle: Knauf et al. 2014 [32]).....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AKS	Arbeitskreis Klinische Studien
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CrCL	Creatinine clearance rate
CYP	Cytochrom-P-450-Enzym
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
E-Ld	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G
IgA	Immunglobulin A
iv	intravenös
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome

KOF	Körperoberfläche
Ld	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
LDH	Lactatdehydrogenase
O.I.s	Oncology Information Service
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
µm	Mikrometer
MM	Multiples Myelom
MP	Melphalan-Prednisolon
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch Institut
sc	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Myeloma
SPEP	Serumelektrophorese
SPM	Zusätzliche primäre Malignitäten
TB	Gesamtbilirubin
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
ULN	Obere Normgrenze
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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits eine oder mehr Therapien erhalten haben, ist

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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).

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.

Elotuzumab ist in folgender Indikation zugelassen [1]:

„Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1)“

Am 10. Juni 2015 fand ein Beratungsgespräch zu Elotuzumab in der Behandlung des Multiplen Myeloms in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt. Dieses wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2015-B-034 geführt [2].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden im Anwendungsgebiet von Elotuzumab benannt:

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason,
oder
- Bortezomib (als Monotherapie),

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason,

oder

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin.

Anlässlich der Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für Elotuzumab am 28.01.2016 [3] wurde der G-BA um Bestätigung der zVT gebeten. Mit Schreiben vom 03.03.2016 teilt der G-BA mit, dass „die Konkretisierung des Anwendungsgebietes von Elotuzumab keine Auswirkungen auf die zweckmäßige Vergleichstherapien hat“ [4].

Bristol-Myers Squibb folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht auf der im Anwendungsgebiet von Elotuzumab zur Verfügung stehenden RCT mit aktivem Komparator. Dabei handelt es sich um die Studie ELOQUENT 2 (CA204004). ELOQUENT 2 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 664 Myelom-Patienten in der Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) gegen Lenalidomid und Dexamethason (Ld) verglichen wird.

Evidenz zu den anderen möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien liegt in der zugelassenen Indikation von Elotuzumab nicht vor.

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.

Das Anwendungsgebiet von Elotuzumab wurde der Fachinformation entnommen [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2015-B-034) zitiert [2].

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. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/ 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-034, Elotuzumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. 08.09.2015.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2016): Summary of positive opinion Empliciti (Elotuzumab). [Zugriff: 04.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003967/WC500200340.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Ihr Schreiben vom 24.02.2016. E-mail Korrespondenz vom 03.03.2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Pathogenese

Das Multiple Myelom ist eine klonale, maligne Erkrankung der Plasmazellen. Dabei vermehren sich die erkrankten Plasmazellen im Knochenmark und stören die normale Blutbildung. Die von den erkrankten Plasmazellen gebildeten monoklonalen Immunglobuline (auch Paraproteine oder M-Proteine genannt) sind funktionsuntüchtig und führen zu den in Abschnitt 3.2.1.4 beschriebenen Symptomen und Organschäden.

Das International Myeloma Working Group (IMWG) definiert die Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms entsprechend wie folgt [1]:

- ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
- Monoklonales Paraprotein (M-Protein) im Serum ≥ 3 g/dl
- Vorhandensein von Symptomen bzw. Organschäden

Plasmazellen entstehen aus Knochenmarkstammzellen und differenzieren nach Kontakt mit potenziellen Krankheitserregern (Antigenen). Nach dieser Differenzierung produzieren die Plasmazellen Antikörper (Immunglobuline). Die maligne Plasmazelle des Multiplen Myeloms leitet sich von einer entarteten terminal differenzierten B-Zelle ab und vermehrt sich unkontrolliert im Knochenmark. Normalerweise kommen Plasmazellen nur als geringer Anteil im Knochenmark vor ($< 5\%$), beim Multiplen Myelom besiedeln sie deutlich stärker das Knochenmark mit 10 bis häufig 90%. Im Prozess der malignen Entartung und Entdifferenzierung ist die Produktion der Immunglobuline gestört, entsprechend werden übermäßig Immunglobuline oder Bruchstücke dieser produziert. In seltenen Fällen kommt es zu keinerlei Produktion von Immunglobulinen [2]. Die alleinige Produktion von Immunglobulin G (IgG) und A (IgA) wird am häufigsten beobachtet. Zusammen mit den Leichtkettenmyelomen, bei denen lediglich inkomplette Immunglobuline (freie Leichtketten) gebildet werden, sind Myelomerkrankungen mit IgG und IgA mit 90% die häufigsten Arten [2].

Beim Multiplen Myelom sind mehrere deregulierte Signaltransduktionswege (u.a. Apoptose hemmend, Zellproliferation beschleunigend) beschrieben worden. Fest steht auch, dass die Interaktion mit Knochenmarkstromazellen für das Überleben der Myelomzellen von Bedeutung ist. Eine endgültige Erklärung für die Entartung terminal differenzierter B-Zellen zu malignen Plasmazellen ist bislang jedoch noch nicht gefunden worden [2].

Mit fortschreitender Erkrankungsdauer führen zytogenetische Veränderungen zum Auftreten von Zellklonen mit stärkerer Zellzyklusdysregulation, erhöhter Proliferationsrate und besserer Überlebensfähigkeit. Die monoklonalen Zellen sprechen zunehmend weniger bzw. kürzer auf die eingesetzten medikamentösen Therapien an, so dass sich das Therapiespektrum mit dem weiteren Verlauf der Erkrankung immer weiter einschränkt [3].

3.2.1.2 Abgrenzung zu Vorstufen und Sonderformen des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom durchläuft einen mehrstufigen Entwicklungsprozess. Dabei geht dem symptomatischen Multiplen Myelom in den meisten Fällen eine asymptomatische Erkrankungsphase voraus. Diese Vorstufe wird als MGUS bezeichnet (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz), wobei diese Vorstufe nicht zwingend in ein Multiples Myelom übergehen muss. Hieran schließt sich mit dem schwelenden - dem sogenannten Smoldering Myeloma (SMM) - eine Phase an, in der die Erkrankung bereits als Myelom eingestuft wird, da sich bereits eine größere Zahl von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark befinden, aber noch keine Organschädigung verursacht. In dieser Phase der Erkrankung findet in der Regel keine antineoplastische Behandlung des Patienten statt [1, 4].

Das Multiple Myelom wird im ICD-10-Katalog unter der Kodierung C90.0 geführt [5] und stellt mit einem Anteil von 93% die größte Kategorie in der ICD C90 Gruppe (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) dar. In den übrigen Ausprägungen (C90.1 – C90.3) befinden sich die monoklonalen Plasmaherde außerhalb des Knochenmarks und sind deshalb vom Multiplen Myelom abzugrenzen.

Bei der Plasmazellenleukämie (C90.1) handelt es sich um eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die in späten Erkrankungsphasen aus dem Multiplen Myelom hervorgehen kann. Beim solitären Plasmozytom handelt es sich um einen isolierten Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung. Dabei werden das solitäre ossäre Plasmozytom (C90.3) und das extraossäre extramedulläre Plasmozytom (C90.2) unterschieden. Beide können sich im Laufe der Myelomerkrankung entwickeln [4, 5].

3.2.1.3 Ursachen und Risikofaktoren

Das MGUS geht dem Multiplen Myelom in 95% der Fälle voraus. Eine Häufung von MGUS und Multiplen Myelom bei Verwandten ersten Grades wurde beobachtet, eine Erbkrankheit ist das Multiple Myelom jedoch nicht. In der US-Bevölkerung mit dunkler Hautfarbe findet sich im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung eine etwa doppelt so hohe Inzidenz. Die niedrigsten Inzidenzraten werden aus China berichtet [2].

Die Ätiologie der Erkrankung ist ungeklärt. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Herbiziden, sowie Adipositas und chronische Infektionen (wie z.B. HIV)

werden, neben anderen, als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Multiplen Myelom diskutiert [4].

3.2.1.4 Klinik

Das Multiple Myelom ist vor allem durch das Auftreten von Endorganschäden charakterisiert. Die typischen Symptome Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie sowie Knochenschädigungen werden bei der Bewertung der Behandlungsbedürftigkeit verwendet (sog. CRAB-Kriterien, vgl. Abschnitt 3.2.1.6) [1].

Knochenschmerzen gelten als das häufigste Symptom, das zur Diagnose des Multiplen Myeloms führt. Sie werden durch Knochendestruktion verursacht, die auf die die malignen Myelom-Zellen im Knochengewebe zurückzuführen sind. Des Weiteren ist häufig ein Knochenschwund zu beobachten, der in Spontanfrakturen resultieren kann. Am häufigsten sind dabei Wirbelkörper, Rippen und das Schlüsselbein betroffen [2, 4].

Bei der Hyperkalzämie treten bei der Hälfte der Patienten keine spezifischen Symptome auf. Spezifische Symptome können die Niere (Polyurie oder Nierensteine), den Magen-Darm-Trakt (Erbrechen, Übelkeit, Obstipation), die Herz-/Skelettmuskulatur (Rhythmusstörungen, QT-Verkürzungen im EKG, Adynamie) und das Zentralnervensystem (Psychosen sowie Somnolenz bis zum Koma) betreffen [6].

Mit der unkontrollierten malignen Zellvermehrung einhergehenden M-Protein-Synthese werden häufig Nierenschäden und Niereninsuffizienz beobachtet [2].

Eine Anämie liegt bei fast allen Myelom-Patienten vor. Sie resultiert aus der Verdrängung und Beeinträchtigung der normalen funktionstüchtigen Zellen des blutbildenden Systems.

Aufgrund der Anämie kann es neben einer Knochenmarkinfiltration mit Myelomzellen zu einer Leuko- und Thrombozytopenie kommen. Die daraufhin beeinträchtigte Immunabwehr äußert sich bei 10-20% der Patienten in einer erhöhten Infektanfälligkeit (laut IMWG-Definition mehr als zwei bakterielle Infektionen in 12 Monaten) [2, 4].

Zusätzlich wird die Erythrozytenausreifung im Knochenmark im Sinne einer Tumoranämie (Anemia of Chronic Disease, ACD) gehemmt. Bei rund 40% der Myelom-Patienten führt die Anämie zu schwerer Erschöpfung (Fatigue) [2, 4].

Weitere häufig betroffene Organe sind das Herz (diastolische Relaxationsstörung, Herzseptum- und Herzwandverdickung, Proarrhythmie), der Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Gewichtsverlust), die Leber (Organomegalie, Insuffizienz) und das Nervensystem (orthostatische Dysregulation, periphere Neuropathie) [4].

3.2.1.5 Stadieneinteilung und Prognose

Seit 1975 erfolgt die Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon [7]. Danach gibt es drei Stadien (I, II, III), die anhand der Höhe des Hämoglobinwerts und der Serumkalziumkonzentration, des Ausmaßes der Knochenläsionen, der IgG- und IgA-Werte sowie der Leichtkettenausscheidung im Urin eingeteilt werden. Die Unterkategorien A und B der Stadien berücksichtigen jeweils die Nierenfunktion der Patienten.

Die Patienten in Stadium I haben eine geringe Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen) und brauchen i.d.R. nicht sofort eine krankheitsmodifizierende Therapie. Allerdings befinden sich bereits etwa 70% der Patienten bei Erstdiagnose in Stadium III. Da diese Gruppe zudem sehr heterogen ist, wurde 2005 ein weiteres Einteilungssystem eingeführt; das International Staging System (ISS) [8].

Auch hier erfolgt die Einteilung in drei Stadien (I, II, III), allerdings nur noch aufgrund zweier, sehr einfach zu bestimmender Serumparameter: dem β 2-Mikroglobulin und dem Albumin (Tabelle 3-1). β 2-Mikroglobulin dient dabei als Surrogat für die Tumorlast, d.h. Anzahl der Myelomzellen, und ist ein wichtiger Prognosemarker. Albumin ist der Hauptproteinbestandteil des menschlichen Blutes. Beide Faktoren erwiesen sich als wichtige prognostische Marker beim Multiplen Myelom und werden vermehrt zur Stadieneinteilung herangezogen während die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon eher in den Hintergrund rückt.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms (eigene Darstellung nach [7, 8])

Stadium	Einteilung und Befunde		
	Durie & Salmon		ISS
I	I - Hb >10 g/dl - Kalzium <3 mmol/l - normale Knochenstruktur oder ein solitärer Herd - IgG <5 g/dl bzw. IgA <3 g/dl - Leichtketten im Urin <4 g/24h	IA: Kreatinin <2 mg/dl	Serum β 2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin >3,5 g/dl
		IB: Kreatinin \geq 2 mg/dl	
II	Weder Stadium I noch III	IIA: Kreatinin <2 mg/dl	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)
		IIIB: Kreatinin \geq 2 mg/dl	
III	Mindestens eines der folgenden Kriterien: - 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	IIIA: Kreatinin <2 mg/dl	Serum β 2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin >3,5 g/dl
		IIIB: Kreatinin \geq 2 mg/dl	

IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G

Unbehandelt führt das Multiple Myelom nach durchschnittlich einem Jahr zum Tod. Mit der Einführung der Chemotherapie mit Melphalan und Prednison in den 1960er Jahren wurde erstmals eine Lebensverlängerung im Multiplen Myelom um 2-3 Jahre erzielt [9]. Die Etablierung der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) in den 1980er Jahren führte bei dafür geeigneten Patienten zu einer weiteren Verbesserung des Überlebens. Der nächste Therapiefortschritt fand erst zur Jahrtausendwende mit der Zulassung der sogenannten „neuen Substanzen“ Bortezomib (2004) [10], Lenalidomid (2007) [11] und Thalidomid (2008) [12] statt. Mit diesem erweiterten Therapiespektrum kann nun bei etwa der Hälfte der Patienten zumindest vorübergehend eine komplette Remission mit längerfristiger Kontrolle der Erkrankung erzielt werden. Das Gesamtüberleben beträgt bei diesen Therapien durchschnittlich 4 Jahre [9] und ist stark davon abhängig, in welchem Krankheitsstadium sich der Patient befindet [8]. Patienten im ISS-Stadium I haben mit einer medianen Überlebenszeit von 62 Monaten die beste Prognose, diejenigen in Stadium III mit 29 Monaten eine eher schlechte. Jedoch ist das Multiple Myelom trotz Fortschritten in der Therapie nicht heilbar und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt immer noch unter 50% [13].

3.2.1.6 Diagnose, Behandlungsindikation und Therapieziele

Diagnose

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms wird nach einer Anamnese eine umfangreiche und vielschichtige Diagnostik vorgenommen. Die von Leitlinien empfohlenen Untersuchungen sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Diagnostik des Multiplen Myeloms (eigene Darstellung nach [2, 4])

Allgemeine Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperliche Untersuchung
Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein und Albumin im Serum • Serumkreatin • Kalzium • β_2-Mikroglobulin • Lactatdehydrogenase (LDH) • Differentialblutbild • 24-h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweiß- und Leichtkettenausscheidung • Spezielle Eiweißdiagnostik (u.a. zur Quantifizierung des M-Proteins)
Knochenmark-diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark • Nachweis einer Leichtkettenrestriktion • Zytogenetische Untersuchung • Knochenmarkshistologie
Bildgebende Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen der blutbildenden Knochen • Computertomographie (exaktere Bestimmung der Osteolysen und Stabilitätsbeurteilung) • MRT (nicht standardmäßig, bei Verdacht auf extramedulläre Manifestation)

Behandlungsindikation

Aus den zuvor beschriebenen diagnostischen Untersuchungen wird die Behandlungsbedürftigkeit abgeleitet. Dazu hat die IMWG die sogenannten CRAB-Kriterien [1] definiert, von denen mindestens eines erfüllt sein muss:

- Hyperkalzämie (**C**), $> 2,75 \text{ mmol/l}$ ($> 10,5 \text{ mg/dl}$) oder $> 0,25 \text{ mmol/l}$ oberhalb des oberen Normwertes
- Niereninsuffizienz (**R**), $> 2,0 \text{ mg/dl}$ ($> 173 \text{ mmol/l}$)
- Anämie (**A**), $\text{Hb} < 10,0 \text{ g/l}$ oder $> 2,0 \text{ g/l}$ unterhalb des unteren Normwertes
- Knochenbeteiligung (**B**), Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen

Weitere Behandlungsindikationen sind das Vorliegen von Myelom-bedingten Schmerzen, eines Hyperviskositätssyndroms, einer Begleit-Symptomatik oder anderer Komplikationen, die durch Zurückdrängen des Multiplen Myeloms gebessert werden können [4].

Therapieziel

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödlich verlaufende Erkrankung. Die Verlängerung des Überlebens stellt eines der zentralen Therapieziele dar. Die rasche Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen sind ebenfalls elementare Behandlungsziele. In Zusammenhang damit steht eine bestmögliche, d.h. schnelle und lang andauernde Tumorremission. Dabei sollten unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie weitestgehend vermieden und die Lebensqualität bestmöglich erhalten werden.

3.2.1.7 Therapie

Bei jüngeren Patienten (Altersgrenze abhängig vom biologischen Alter, ca. 65-70 Jahre) ist die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) nach erfolgter Induktionstherapie mit Bortezomib-, Lenalidomid- oder Thalidomid-basierten Regimen¹ die Therapie der Wahl [14].

Älteren Patienten (biologisches Alter von ≥ 65 -70 Jahre) und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt oder die diese ablehnen, stehen verschiedene medikamentöse Erstlinientherapien zur Verfügung. Diese basieren meist auf einem Melphalan-Prednisolon-basierten Behandlungsschema, welches mit den sogenannten „neuen Substanzen“ Thalidomid und Bortezomib kombiniert wird. Therapieregime ohne Melphalan, z.B. Bendamustin-basierte, werden vor allem dann eingesetzt, wenn eine spätere Stammzelltransplantation als Behandlungsoption zur Verfügung stehen soll. Als weitere Alternative wurde 2015 das bisher nur bei vorbehandelten Patienten zugelassene Revlimid auch in der Erstlinientherapie zugelassen [11].

Die Rezidivtherapie richtet sich nach den vorangegangenen Therapien und nach den Begleiterkrankungen. Prinzipiell kann nach einem guten Ansprechen und einem ausreichend langen progressionsfreien Intervall (i.d.R. 12 Monate) die vorangegangene Therapie wiederholt werden. Dies gilt unter bestimmten Umständen auch für die HDT/ASCT [4].

Häufiger ist jedoch ein Wechsel auf ein alternatives Wirkprinzip bzw. auf noch nicht eingesetzte Substanzen sinnvoll. Hier werden gegenwärtig Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder eine Bortezomib-Monotherapie empfohlen [1]. Sind die Therapieregime mit Lenalidomid und Bortezomib ausgeschöpft, stehen in Deutschland seit 2013 Pomalidomid [15] und seit 2015 Panobinostat [16] ab der dritten, sowie ebenfalls seit 2015 Carfilzomib [17] ab der zweiten Behandlungslinie zur Verfügung.

¹ Eine Vincristin-basierte Induktionstherapie wird nicht mehr empfohlen [4]

Die Wahl der Rezidivtherapie muss die Begleiterkrankungen und Patientencharakteristika berücksichtigen. Bei unter Bortezomib aufgetretenen peripheren Neuropathien, ist beispielsweise eher Lenalidomid angezeigt. Bei bekannten Nierenfunktionsstörungen muss ein gutes Monitoring des Patienten und ggf. eine Dosisreduktion von Lenalidomid erfolgen [1].

3.2.1.8 Zielpopulation

Die Grundlage der Zielpopulation bilden symptomatische, d.h. behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom. Laut Anwendungsgebiet von Elotuzumab handelt es sich dabei um Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und einer neuen Therapie bedürfen. Dabei ist zu beachten, dass nur solche Patienten für die Behandlung mit Elotuzumab in Frage kommen, die auch mit dem Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können. Die Beschreibung der Größe und Zusammensetzung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Trotz erheblicher Fortschritte in der systemischen Therapie, die das Überleben mit Multiplem Myelom sukzessive verlängern konnten, verläuft die Krankheit in der Regel noch immer tödlich und konnte bisher nicht in eine chronische Erkrankung umgewandelt werden.

Die Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) kann nur bei Patienten mit guten Organfunktionen und ohne signifikante Komorbiditäten zur Anwendung kommen; die meisten Patienten sind nicht älter als 65 [4]. Jedoch führt auch eine ASCT nicht zu einer Heilung [9]. Nur ca. 30% der Myelom-Patienten in Deutschland erhalten eine ASCT [18], ca. 70% sind für diese Therapie nicht geeignet oder entscheiden sich – aufgrund der schweren Nebenwirkungen – gegen diese Therapieoption.

In den letzten Jahren wurden zur Behandlung des Multiplen Myeloms zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die das Überleben verlängern und die Krankheitsprogression hinauszögern. Ab der 1. Therapielinie stehen seit einiger Zeit zusätzlich Bortezomib, Lenalidomid und Doxorubicin, ab der 2. Therapielinie zusätzlich Carfilzomib zur Verfügung. Für die 3. und darauf folgenden Therapielinien wurden innerhalb der letzten drei Jahre Pomalidomid und Panobinostat zugelassen.

Von zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten kann trotz dieser Therapieoptionen nicht gesprochen werden, denn 40-60% der Patienten sprechen nicht auf die eingesetzte Therapie an [19]. Zudem entwickeln nahezu alle Patienten mit Multiplem Myelom nach einem vorübergehenden Ansprechen auf eine Therapie ein Rezidiv.

Aufgrund der mit der Zeit entstehenden Refraktärität der Myelomzellen gegenüber der bereits eingesetzten Therapie, ist im Fall eines Rezidivs ein Therapiewechsel angezeigt. Lediglich bei Patienten, die ausreichend lange auf ein Therapeutikum angesprochen haben, kann der gleiche Wirkstoff nochmals eingesetzt werden.

Dadurch vermindert sich mit jeder weiteren Therapielinie die Anzahl der Behandlungsoptionen. Neben der Vortherapie hängt die Wahl der Wirkstoffe in den nächsten Therapielinien von vielen weiteren Parametern, wie z.B. Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand des Patienten, sowie unter der letzten Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen ab. Zudem verkürzt sich aufgrund aggressiver werdender maligner Plasmaklonen mit jeder weiteren Therapielinie die Zeit bis zum nächsten Rezidiv, was die Therapieoptionenproblematik nochmals potenziert (vgl. Abbildung 1).

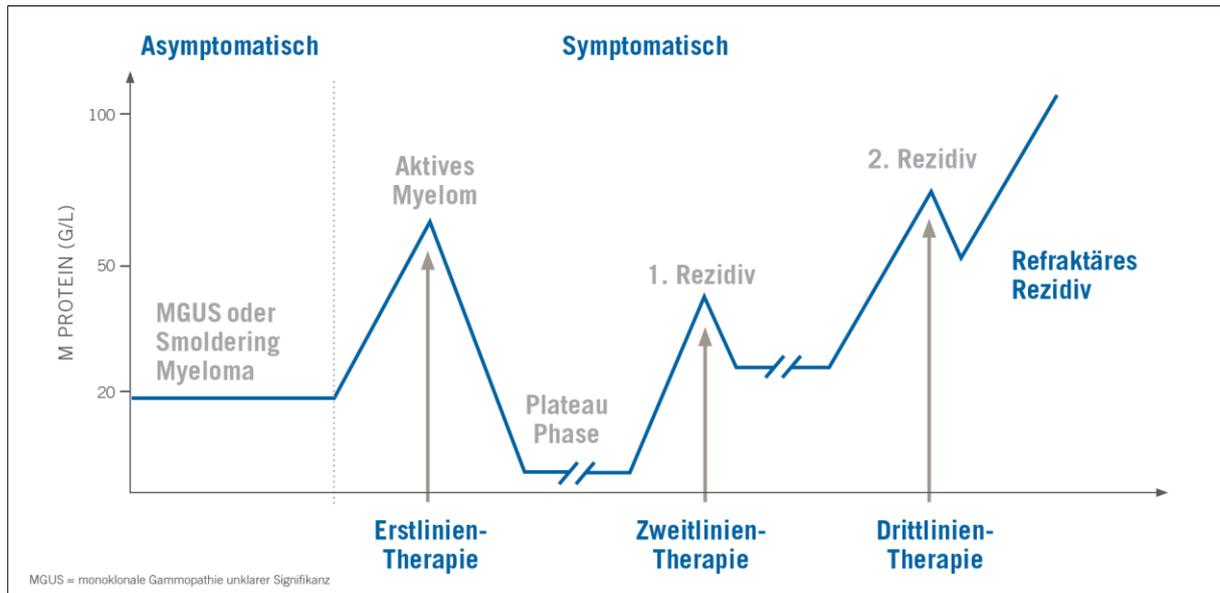


Abbildung 1: Krankheitsverlauf im Multiplen Myelom (Quelle: eigene Darstellung)

Es besteht somit ein Bedarf an neuen und wirksamen Arzneimitteln, die

- das Gesamtüberleben verlängern,
- die nächste Therapielinie länger hinauszögern,
- die Ansprechrate erhöhen,
- ein handhabbares, wenig belastendes Nebenwirkungsprofil besitzen und
- die Lebensqualität des Patienten bestmöglich erhalten.

Elotuzumab hat bereits in der nicht vergleichenden Phase-II-Studie HuLuc63-1703 zu einem bisher nur von der Stammzelltransplantation erreichten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 32,49 Monaten geführt [20, 21]. Die multizentrische Phase III Zulassungsstudie ELOQUENT 2 (CA204004) erreichte bei Patienten einer höheren Risikoklasse 19,4 Monate progressionsfreies Überleben. Die Deckung des Bedarfs durch Elotuzumab hinsichtlich besserer Ansprechrate, längerer Progressionsfreiheit und einem längeren Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason wird in Modul 4 dargestellt.

Das therapeutische Potential von Kombinationstherapien mit nicht-überlappender Toxizität wurde in den letzten Jahren bereits an der Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason gezeigt. Die Ergänzung dieses Regimes um die Substanz Elotuzumab kann den therapeutischen Bedarf nach wirksameren Behandlungsoptionen bei vorbehandelten Patienten

mit akzeptablen Nebenwirkungen und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität decken. Dies ist durch die selektive Wirkweise von Elotuzumab möglich, die in Modul 2 beschrieben ist.

Elotuzumab deckt den oben beschriebenen Bedarf in einem Indikationsgebiet mit häufig nicht zufriedenstellenden und ausreichenden Behandlungsmöglichkeiten. Dies zeigt sich auch in der Existenz eines vom Paul Ehrlich Institut genehmigten Härtefallprogramms für Elotuzumab in Deutschland, das seit Juli 2015 besteht [22]. Darin werden vorbehandelte Patienten ohne aussichtsreiche Therapiemöglichkeiten noch vor der Zulassung und außerhalb von klinischen Studien mit Elotuzumab behandelt.

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.

3.2.3.1 Vorbetrachtung

Im vorliegenden Dossier werden in erster Linie Daten des Robert Koch Instituts (RKI) herangezogen. Diese stellen aufgrund ihrer nahezu vollständigen Erfassung eine geeignete und in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierte Quelle dar. Die Vollständigkeit der Erfassung variiert zwischen den Bundesländern und liegt im Durchschnitt bei 90% [13]. Die Registerdaten des RKI neigen daher zu einer leichten Unterschätzung der epidemiologischen Kennzahlen für Deutschland.

Dieser Unsicherheit wird bei der Bestimmung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) durch die Heranziehung einer Analyse auf Basis von Routinedaten von gesetzlichen Krankenkassen der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) [23] Rechnung getragen.

Zur Beschreibung der aktuellen epidemiologischen Kennzahlen (Inzidenz, Prävalenz, Überlebensrate) wird die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2015 herangezogen [13]. Dieses enthält zusätzlich zu den Daten aus dem Jahr 2011 und 2012 auch Prognosedaten für das Jahr 2016. Daten zur Inzidenz und Prävalenz vor 2011 werden aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI [24-27] verwendet.

Die Auswertung des RKI fasst Erkrankungen mit der ICD C90 als „Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“ zusammen, der neben dem Multiplen Myelom (C90.0) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (C90.3) einschließt [5]. Dabei stellt der ICD-Code C90.0 (Multiples Myelom) innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 den weitaus größten prozentualen Anteil dar. Das IQWiG geht in der Dossierbewertung zu Pomalidomid (D-075) [28] von 93% aus.

Die Angaben des RKI zur ICD C90 werden im vorliegenden Abschnitt 3.2.3 näherungsweise für die Beschreibung der epidemiologischen Kennzahlen des Multiplen Myeloms (ICD C90.0) verwendet. Bei der Bestimmung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wird hingegen der entsprechende Anteil von 93% für die ICD C90.0 an der Gesamt-ICD C90 berücksichtigt.

3.2.3.2 Inzidenz, Überlebensrate und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland

Die Inzidenz wird vom RKI für das Jahr 2012 mit **6.340** Fällen angegeben. Davon sind mit 3.490 Fällen (55%) etwas mehr Männer als Frauen (2.850) betroffen [13].

Bei Betrachtung der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsdaten sind die Erkrankungsdaten bei den Frauen und Männern zuletzt nahezu konstant [13]. Aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland ist in den letzten Jahren ein leichter Anstieg der absoluten Anzahl von Neuerkrankungen festzustellen. Erstmals wird in 2012 ein leichtes Absinken der Neuerkrankungen festgestellt. Dennoch prognostiziert das RKI für 2016 weiterhin steigende Inzidenzzahlen (vgl. Tabelle 3-3). Die Schwankungen können demnach nicht als langfristiger Trend interpretiert werden. Folglich wird vom RKI geschätzt, dass 3.800 Männer und 3.000 Frauen im Jahr 2016 neu am Multiplen Myelom erkranken werden [13].

Tabelle 3-3: Inzidenz des Multiplen Myeloms (näherungsweise abgebildet über ICD C90) für die Jahre 2007 bis 2016

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Prognose des RKI für 2016
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
weiblich	6,8	7	6,9	6,8	7,1	6,9	7,4
männlich	7,9	8	8,3	8,4	9,1	8,9	9,4
Inzidenz, Fallzahlen							
weiblich	2.851	2.949	2.900	2.834	2.940	2.850	3.000
männlich	3.183	3.227	3.318	3.355	3.560	3.490	3.800
Gesamt	6.034	6.176	6.218	6.189	6.500	6.340	6.800
Quelle: RKI [24, 26] für die Jahre 2007-2010 und [13] für die Jahre ab 2011							

Das Risiko am Multiplen Myelom zu erkranken steigt in höherem Alter deutlich an. Wie in Abbildung 2 zu erkennen, sind Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten.

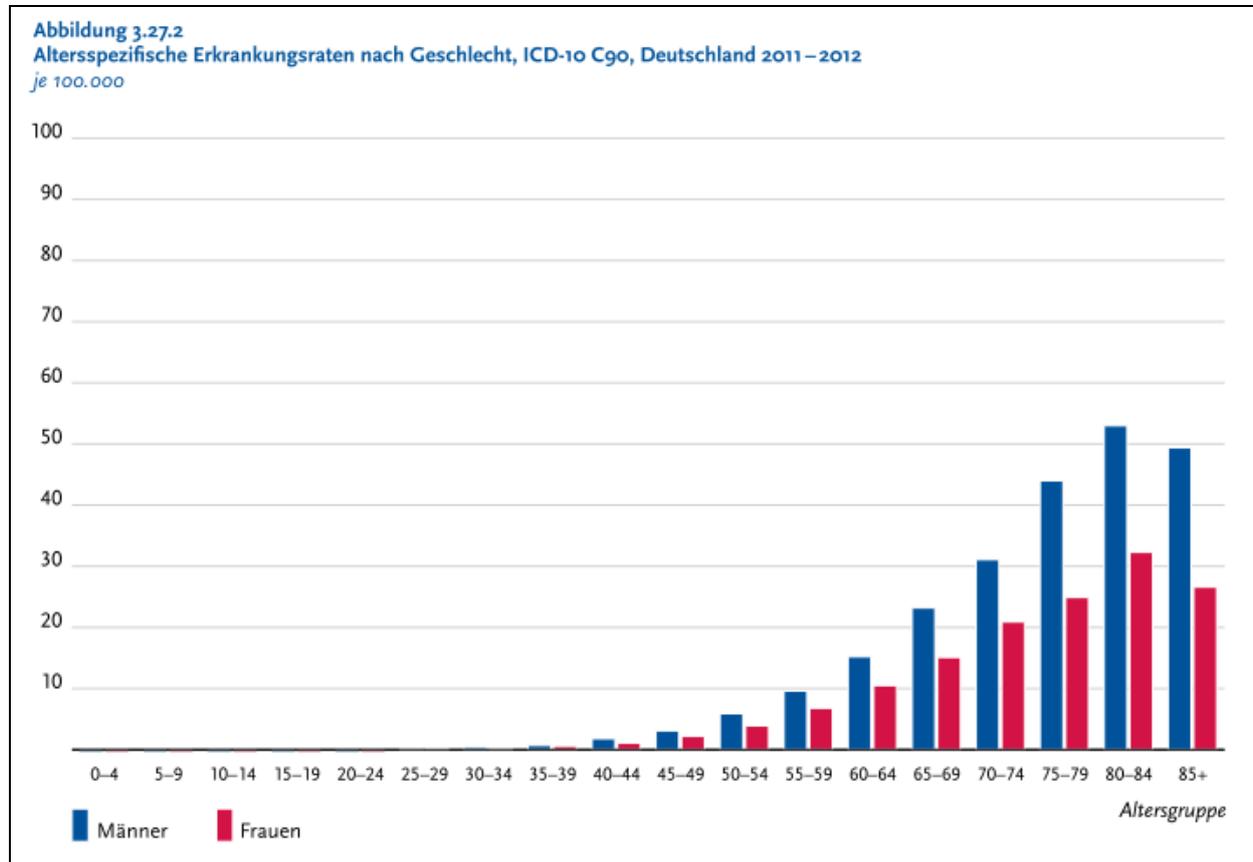


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Multiples Myelom (näherungsweise abgebildet über ICD C90) in Deutschland, 2011-2012 (Quelle: RKI [13])

Die vom RKI im Dezember 2015 erstmalig veröffentlichte absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Multiplen Myelom wird vom RKI für die Jahre 2011-2012 in beiden Geschlechtern mit 22% angegeben (vgl. Abbildung 3). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen bei 40% und bei Männern bei 41%. Die Krankheitsprognose ist somit eher ungünstig, hat sich im Gegensatz zu 2007/2008 [29] jedoch leicht verbessert. Dies ist auch auf die neuen medikamentösen Therapien zurückzuführen.

Abbildung 3.27.4a
Absolute Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose,
nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 2011–2012

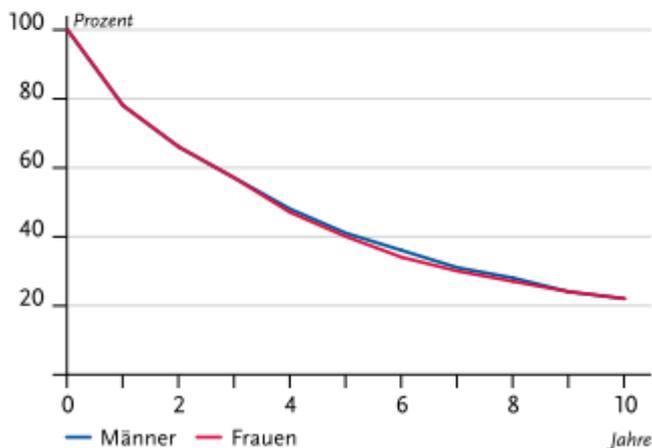


Abbildung 3: Absolute 10-Jahres-Überlebensrate für Multiples Myelom (näherungsweise abgebildet über ICD C90), 2011-2012 (Quelle: RKI [13])

Bei der Interpretation der 5- und 10-Jahres-Überlebensrate muss laut RKI die Datengrundlage der Überlebensraten berücksichtigt werden [13]. Die Berechnung der 10-Jahres-Überlebensrate beruht auf deutlich kleineren Fallzahlen als die Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate. Die Vollständigkeit der Datenerfassung lag 2002 beispielsweise bei nur 60%. Das RKI gibt außerdem an, dass für den Zeitraum 2003-2007 nur acht Bundesländer die erforderliche Datengüte aufweisen, um in die Publikationsserie der International Agency for Research on Cancer der Weltgesundheitsorganisation aufgenommen zu werden. Das RKI bewertet die 10-Jahres-Überlebensrate daher abschließend als unsicherer als die 5-Jahres-Überlebensrate [13].

Die 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland wird vom RKI für das Jahr 2012 mit **18.900** angegeben. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor erstmals am Multiplen Myelom erkrankt sind. Die etwas niedrigere Neuerkrankungsrate bei Frauen schlägt sich in der etwas geringeren 5-Jahres-Prävalenz von 8.400 gegenüber den Männern (10.500) nieder (vgl. Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (näherungsweise abgebildet über ICD C90) für die Jahre 2007 bis 2012

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
weiblich	19,1	19,4	20	19,9	19,9	-
männlich	22	23,2	24	24,8	25,4	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
weiblich	7.997	8.109	8.342	8.305	8.400	8.400
männlich	8.868	9.315	9.616	9.947	10.200	10.500
Gesamt	16.865	17.424	17.958	18.252	18.600	18.900
Quelle: RKI [25, 27] für die Jahre 2007-2010 und [13] für die Jahre 2011 und 2012						

Der beobachtbare Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz von 16.865 (2007) auf 18.900 (2012) entspricht einer jährlichen Steigerungsrate von 2,05%². Eine Prognose des RKI für das Jahr 2016 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor [13]. Es kann jedoch aufgrund der demografischen Entwicklung von einer weiteren Zunahme der Prävalenz ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 3.2.3.3). Mit der vom RKI angegebenen 5-Jahres-Prävalenz von 1,99 – 2,54 je 10.000 Einwohner in Deutschland qualifiziert sich das Multiple Myelom als eine seltene Erkrankung gemäß der Definition der Europäischen Union (<5 in 10.000) [30].

Fazit: Die mit **18.900** vom RKI angegebene 5-Jahres-Prävalenz auf Basis der ICD C90 stellt eine erste Näherung an die Zahl der zurzeit in Deutschland lebenden Patienten mit Multiplem Myelom dar.

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.

² Jährliche Steigerungsrate (2008-2012) = $\sqrt[4]{\frac{\text{Prävalenz 2012}}{\text{Prävalenz 2008}}} - 1 = \sqrt[4]{\frac{18.900}{17.424}} - 1 = 1,0205 - 1 = 2,05\%$

3.2.3.3 Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Ausgehend von dem zuvor für den Zeitraum 2007-2012 beschriebenen leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz werden im Folgenden mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen prognostiziert. Dazu wird die mittlere jährliche Steigerungsrate zwischen 2008-2012 berechnet³ und für die Jahre 2013-2021 fortgeschrieben⁴ (vgl. Tabelle 3-5). Das Vorgehen erscheint angemessen, da analog zum Vorgehen des RKI bei der Inzidenz-Prognose für 2016 von einer älter werdenden Gesellschaft und von besseren Behandlungsmöglichkeiten ausgegangen werden kann [13].

Tabelle 3-5: Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms (näherungsweise abgebildet über ICD C90) für die Jahre 2013 bis 2021

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Steigerung	Inzidenz, prognostiziert								
0,66 %	6.382	6.424	6.466	6.508	6.551	6.594	6.638	6.681	6.725
Steigerung	5-Jahres-Prävalenz, prognostiziert								
2,05 %	19.288	19.684	20.088	20.501	20.922	21.352	21.790	22.238	22.694

Quelle: eigene Berechnung (Rundungsdifferenzen möglich, jede Zahl für sich ist richtig)

Die jährliche Steigerungsrate der Inzidenz liegt aufgrund der leichten Inzidenzschwankungen bei den Frauen (vgl. Tabelle 3-3) im Gesamtbild bei 0,66%. Die damit ermittelte Inzidenz im Jahr 2016 (6.508) weicht nur gering von der vom RKI mittels Daten bis 2012 berechneten Inzidenz für 2016 (6.800) ab.

Bei der gegenüber Schwankungen stabileren 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Steigerungsrate von 2,05% ermittelt. Die damit für das aktuelle Jahr 2016 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz beträgt **20.501**. Für die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz gibt es keinen vom RKI angegebenen Referenzwert. Aufgrund der Plausibilität der Inzidenzschätzung kann jedoch auch bei der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz von einer hinreichend genauen Schätzung ausgegangen werden.

³ Jährliche Steigerungsrate (2008-2012) = $\sqrt[4]{\frac{\text{Prävalenz 2012}}{\text{Prävalenz 2008}}} - 1 = \sqrt[4]{\frac{18.900}{17.424}} - 1 = 1,0205 - 1 = 2,05\%$

⁴ Rechenbeispiel: Prävalenz 2013 = Prävalenz 2012 * (Steigerungsrate + 1) = 18.900 * 1,0205 = 19.288

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elotuzumab	6.093 - 6.943	5.269 – 6.004

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

3.2.4.1 Übersicht

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, erfolgt die Ableitung der Zielpopulation in erster Linie auf Basis der Registerdaten des RKI und wird mit Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen validiert. Informationen zur Therapielinie und zur Vorbehandlung der Patienten stehen nicht aus öffentlich zugänglichen Quellen zur Verfügung. Aus diesem Grund muss für die hier benötigte Ableitung der Zielpopulation auf andere Quellen zurückgegriffen werden. Es werden Daten aus dem deutschlandweiten klinischen Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) [31, 32] und dem Therapiemonitor zum Multiplen Myelom des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service (O.I.s) [18, 33] für die Ableitung herangezogen.

Ausgehend von der Anzahl Patienten mit Multiplem Myelom wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 4 berechnet.

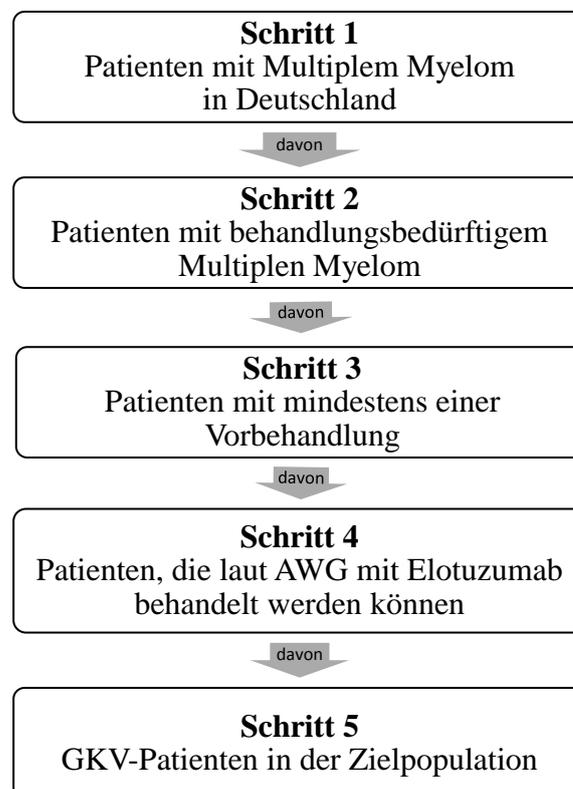


Abbildung 4: Schritte zur Bestimmung der Zielpopulation (Quelle: eigene Darstellung)

Das Anwendungsgebiet von Elotuzumab lautet

„Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben“

Bei der Bestimmung der Zielpopulation wird ausschließlich von erwachsenen Patienten ausgegangen. Dies ergibt sich neben dem Anwendungsgebiet von Elotuzumab auch aus dem medianen Erkrankungsalter von 73 Jahren [13]. Es kann davon ausgegangen werden, dass in allen herangezogenen Datenquellen ebenfalls nur Erwachsene erfasst sind. Auf diesen Sachverhalt wird daher im Weiteren nicht gesondert eingegangen.

Die Ableitung der Zielpopulation erfolgt für das Jahr 2016. Dabei werden Daten aus unterschiedlichen Jahren herangezogen:

- Deutsche Bevölkerungszahl vom 31.03.2015 [34]
- Der GKV-Anteil in der Bevölkerung mit Datenstand vom Juni 2015 [35]
- Registerdaten des RKI aus dem Jahr 2012 [29]
- Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen aus dem Jahr 2013 [23]
- Daten aus der Versorgungspraxis aus dem Jahr 2014 [32] und 2015 [18, 31, 33]

Es wird insgesamt von einer geringen Abweichung der Daten zum Jahr 2016 ausgegangen. Deshalb wird auf diesen Sachverhalt im Weiteren nicht gesondert eingegangen.

3.2.4.2 Schritt 1: Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland

Für die Anzahl von Patienten mit Multiplem Myelom werden die Registerdaten des RKI herangezogen. Das RKI gibt für das Jahr 2012 eine 5-Jahres-Prävalenz von 18.900 an. Die Zahl umfasst alle zum Ende des Jahres 2012 lebenden Personen, die seit 2008 erkrankt sind. Patienten, die vor 2008 (d.h. vor 6 oder mehr Jahren) erkrankt sind, werden nicht berücksichtigt. Das RKI gibt eine für Männer und Frauen nahezu identische absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 41 bzw. 40% an. Dies bedeutet im konkreten Fall, dass 41 bzw. 40% der in der 5-Jahres-Prävalenz 2008 berücksichtigten Personen im Jahr 2012 noch leben, jedoch nicht in der 5-Jahres-Prävalenz 2012 enthalten sind. Somit unterschätzt die 5-Jahres-Prävalenz die tatsächliche Zahl der Myelom-Patienten in Deutschland.

Konstruktion einer 10-Jahres-Prävalenz

Zur Annäherung an die tatsächliche Zahl der Myelom-Patienten, wird aus der 5-Jahres-Prävalenz und der Überlebensrate des RKI eine 10-Jahres-Prävalenz konstruiert (vgl. Tabelle 3-7). Die Konstruktion einer 10-Jahresprävalenz wird als ausreichend angenommen, da die durchschnittliche Überlebensdauer mit Multiplem Myelom 10 Jahre nicht übersteigt [9]. Die vom RKI im Dezember 2015 erstmals veröffentlichte 10-Jahres-Überlebensrate von 22% gilt als unsicher (vgl. Abschnitt 3.2.3.2) und wird nicht in die Überlegungen mit einbezogen.

Dabei werden zur 5-Jahres-Prävalenz 2012 die Patienten addiert, die vor 2008 am Multiplen Myelom erkrankten und nicht verstorben sind. Dies sind unter Verwendung der über beide Geschlechter gemittelten 5-Jahres-Überlebensrate von 40,5% gerundet 7.057 Patienten. Wie in Tabelle 3-7 dargestellt, beträgt die konstruierte 10-Jahres-Prävalenz 25.957.

Tabelle 3-7: Konstruktion einer 10-Jahres-Prävalenz für ICD-10 C90 für das Jahr 2012

5-Jahres-Prävalenz 2008		5-Jahres-Prävalenz 2012
17.424		18.900
↘	5-Jahres- Überlebensrate (40,5%)	+
→	7.057	↓
		konstruierte 10-Jahres-Prävalenz 2012
		25.957

Zur Abbildung der aktuellen 10-Jahres-Prävalenz wird die Hochrechnung für das Jahr 2016 wiederholt. Dazu wird die in Tabelle 3-5 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz 2016 (20.501) um die Zahl der vor 2012 erkrankten und noch lebenden Personen (rund 7.655) erhöht. Damit

ergibt sich für das aktuelle Jahr 2016 eine konstruierte 10-Jahres-Prävalenz von 28.156 Patienten (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Konstruktion einer 10-Jahres-Prävalenz für ICD-10 C90 für das Jahr 2016

5-Jahres-Prävalenz 2012		5-Jahres-Prävalenz 2016
18.900		20.501
	5-Jahres- Überlebensrate (40,5%)	
	7.655	
		+
		konstruierte 10-Jahres-Prävalenz 2016
		28.156

Fazit zur Anzahl von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland

Die konstruierte 10-Jahres-Prävalenz von 28.156 wird als hinreichend genaue Näherung für die tatsächliche aktuelle Anzahl der Patienten mit der Diagnose ICD C90 (Plasmozytom) angesehen.

Zur Bestimmung der Patienten mit Multiplem Myelom muss berücksichtigt werden, dass lediglich 93% der mit einer C90-Kodierung (Plasmozytom) an das Krebsregister gemeldeten Patienten der Kodierung C90.0 (Multiples Myelom) zuzuordnen sind (vgl. Abschnitt 3.2.3.1). Dies sind auf Basis der 28.156 Patienten mit ICD C90 26.185 Patienten.

Im Folgenden werden **26.185** als Patienten mit Multiplem Myelom betrachtet.

3.2.4.3 Schritt 2: Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom

Patienten mit Smouldering Multiplem Myelom (SMM) bedürfen in der Regel keiner antineoplastischen Behandlung [1, 4], werden aber im Versorgungsalltag dennoch unter ICD 90.0 kodiert.

Bereinigung der Patienten mit Multiplem Myelom um nicht behandelte Patienten

Zur Bereinigung der in Schritt 1 ermittelten Population um nicht-behandelte Myelom-Patienten wird analog zur Dossierbewertung zu Pomalidomid (D-075) [28] ein Anteil von 11,5% abgezogen. Dies entspricht auf Basis der ermittelten 26.185 Patienten mit Multiplem Myelom 3.012 Patienten.

Nach Abzug von 3.012 SMM-Patienten ergeben sich **23.173** behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom.

Zur Validierung dieser Zahl hat Bristol-Myers Squibb eine indikationsspezifische Anfrage an die Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) gestellt [23]. Deren Analyse kommt auf eine ähnliche Anzahl von Patienten mit behandlungsbedürftigem Myelom-Patienten und wird im Folgenden erläutert.

Validierung der Anzahl der Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom anhand einer Kassendatenanalyse mit Routinedaten

Material und Methoden

Als Datengrundlage dient die Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Hier werden die Abrechnungsinformationen verschiedener gesetzlicher Krankenversicherer in vollständig anonymisierter Form für Analysezwecke bereitgestellt. Grundlagen dazu bilden die Routineabrechnungsdaten, die nach dem Datenstandard Health-Risk-Data-Set (HRDS) aufbereitet wurden. Die über alle Versicherten standardisierten Daten enthalten Informationen über die Versichertenzeiten, die Arzneimittelversorgung, die Krankenhausversorgung, die ambulante Versorgung und zu den Leistungskosten [23].

Der Datensatz wird für die Auswertung als hinreichend groß und ausreichend repräsentativ für die GKV angesehen, da dieser rund 2% aller GKV-Versicherten erfasst und sowohl deren Alter- als auch Geschlechterverteilung wiedergibt. Die Diagnosestruktur im ambulanten und stationären Bereich stimmt für die interessierende Morbiditätsgruppe ICD C90 zudem ebenfalls gut mit den verglichenen Daten des Bundesversicherungsamtes aus dem Risikostrukturausgleich der GKV überein [23].

Algorithmus zur Identifikation der Patienten mit Multiplem Myelom

Für die Analyse wird das Jahr 2013 als das aktuellste vollständige Berichtsjahr ausgewählt, in dem die individuellen Datensätze von 3.051.329 Versicherten vorhanden sind. Davon sind 2.784.289 (Grundpopulation) im gesamten Kalenderjahr 2013 voll beobachtbar und werden als Basis für die Analyse verwendet.

Als Multiple Myelom-Diagnosen werden alle Diagnosen verwendet, deren erste drei Stellen des ICD-10 Codes „C90“ (Plasmozytom) lauten. Zur Identifikation der Patienten werden stationäre und ambulante Diagnosen verwendet, wobei stationäre Diagnosen anders bewertet werden als ambulante. Grundsätzlich werden ambulante Diagnosen nur dann berücksichtigt, wenn der Arzt die Diagnose als „G“ für „gesichert“ qualifiziert hat. Aus dem stationären Bereich werden alle Diagnosen genutzt.

Um Patienten mit einer bestimmten Krankheit zu identifizieren wird standardmäßig das, auch im Zuge des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs eingesetzte, M2Q-Kriterium für ambulante Diagnosen verwendet. Das heißt, ein Patient muss bei ambulanter Behandlung mindestens zweimal in unterschiedlichen Quartalen eine gesicherte Diagnose erhalten haben oder eine Diagnose als Haupt- oder Nebendiagnose aus einem Krankenhausaufenthalt heraus aufweisen.

Allerdings sind Diagnosen im ambulanten Bereich trotz M2Q-Kriterium mit Vorsicht zu betrachten, da ungenaue oder falsche Kodierung sowie über viele Quartale hinweg nicht validierte Diagnosen auftreten können. Zur Validierung dieser ambulanten Diagnosen kann in schwerwiegenden und/oder behandlungsbedürftigen Krankheiten zusätzlich das Auftreten einer stationären Diagnose oder einer ambulanten Medikation vorausgesetzt werden. Stationäre Diagnosen weisen seit Einführung der Diagnosebezogene Fallgruppen eine gute Qualität auf.

Somit gilt in der vorliegenden Auswertung ein Patient genau dann als Patient mit Multiplem Myelom, wenn er eine stationäre C90-Diagnose oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen nach M2Q in Verbindung mit mindestens einer Verschreibung eines Myelom-spezifischen Arzneimittels aufweist. Dazu zählen die ATC-Codes L04AX02, L04AX04, L04AX06, L01XX32 oder L01AA09 (vgl. Modul 2).

Anhand dieser Definition werden für das Jahr 2013 sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz berechnet. Zur Berechnung der Inzidenz wird ein Mindestbeobachtungszeitraum von 5 Jahren (2009-2013) sowie mindestens 4 diagnosefreie Vorjahre vorausgesetzt. D.h., dass die im Jahr 2013 neu diagnostizierten Myelom-Patienten mindestens für die Jahre 2009-2012 als diagnosefrei gelten.

Ergebnis der Kassendatenanalyse

Die ermittelte Inzidenz und Prävalenz ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Diese stimmen gut mit denen in Abschnitt 3.2.3.2 dargestellten Inzidenz- und Prävalenzraten der RKI überein.

Tabelle 3-9: Ermittelte Inzidenz und Prävalenz von ICD C90 aus der Kassendatenanalyse

	Grundpopulation	Absolut	Rate (je 100.000)
Inzidenz	2.181.465	220	10,1
Prävalenz	2.784.289	749	26,9
Quelle: Gesundheitsforen Leipzig [23]			

Hochgerechnet auf die aktuelle Bevölkerungszahl von 81,292 Mio. aus dem Jahr 2015 [34] ergibt sich eine Prävalenz von 21.868. Davon entfallen 93% auf die Myelom-Diagnose (C90.0). Dies ergibt eine Prävalenz der behandelten Patienten von **20.337**.

Fazit zur Prävalenz der Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom

Sowohl die RKI-Daten als auch die Kassendaten sind mit Unsicherheit behaftet. Deshalb wird im Weiteren eine Spanne von **20.337 - 23.173** Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom in Deutschland angenommen.

Diese Spanne bildet die Unsicherheit bezüglich des Ausgangswerts für die Ermittlung der Zielpopulation ab. Die in den nachfolgenden Schritten ermittelten Anteile der Patienten werden jeweils auf die genannte Unter- und Obergrenze der Spanne angewendet.

3.2.4.4 Schritt 3: Patienten mit mindestens einer Vorbehandlung

Laut Anwendungsgebiet werden mit Elotuzumab nur solche Patienten behandelt, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Zur Bestimmung der Zielpopulation muss folglich der Anteil von Myelom-Patienten quantifiziert werden, der sich in der 1. Therapielinie befindet. Die Angaben des RKI sind umfangreich, treffen aber keine direkte Aussage zum Anteil der Patienten in den einzelnen Therapielinien. Aus diesem Grund wird neben den RKI-Daten auf die Daten des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service (O.I.s) zurückgegriffen.

Abschätzung des Anteils der Patienten in der 1. Therapielinie anhand der RKI-Daten

Neu diagnostizierte Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom werden in der Regel sofort ärztlich therapiert [1, 4]. Sie können somit eindeutig der 1. Therapielinie zugeordnet werden. Der Anteil der inzidenten Fälle an allen Myelom-Patienten stellt somit eine plausible Abschätzung der Patienten in der 1. Therapielinie dar. In Tabelle 3-10 sind für die Jahre 2012 und 2016 die Inzidenzen den vom RKI berichteten 5-Jahres-Prävalenzen und den hier konstruierten 10-Jahres-Prävalenzen gegenübergestellt.

Tabelle 3-10: Anteil der Inzidenz an der Prävalenz zur Abschätzung der Patienten der 1. Therapielinie

Datenbasis	Prävalenz	Inzidenz	Anteil Inzidenz an Prävalenz (=Patienten in der 1. Therapielinie)
2012 (RKI)			
5-Jahres-Prävalenz	18.900	6.340	33,5%
Konstruierte 10-Jahres-Prävalenz	25.957	6.340	24,4%
2016 (prognostiziert aus RKI)			
5-Jahres-Prävalenz	20.501	6.508	31,7%
Konstruierte 10-Jahres-Prävalenz	28.156	6.508	23,1%

Der Anteil der Inzidenz an der 5-Jahres-Prävalenz (33,5% bzw. 31,7%) ist analog zur unterschätzten 5-Jahres-Prävalenz tendenziell überschätzt, da der Anteil der erstmalig behandelten Patienten an der 5-Jahres-Prävalenz definitionsgemäß größer ist als der Anteil an der 10-Jahres-Prävalenz (24,4% bzw. 23,1%).

Allgemeine Unsicherheiten dieser Schätzung bestehen bzgl. der Verweildauer in der 1. Therapielinie. Patienten verbleiben im Durchschnitt länger als 12 Monate in der 1. Therapielinie [4]; erreichen die 2. Therapielinie somit später als hier angenommen. Andererseits versterben 25% der Neuerkrankten im ersten Jahr nach der Diagnosestellung [13]. Es ist unklar, wie sich diese Patienten auf die erste und folgende Therapielinien verteilen. Trotz Unsicherheiten kann die Schätzung insgesamt als hinreichend genau angenommen werden.

Validierung des Anteils der Patienten der 1. Therapielinie anhand der O.I.s-Daten

Um den Anteil der Patienten in der 1. Therapielinie (23,1 – 33,5%) zu validieren, wird eine weitere Datenquelle herangezogen. Dabei handelt es sich um eine Strukturanalyse des Therapiemonitors der O.I.s.

Therapiemonitor Multiples Myelom der Oncology Information Service (O.I.s)

Der Therapiemonitor Multiples Myelom basiert auf einer epidemiologischen Datenbank mit 515 Patienten mit einer Therapieentscheidung im 1.-2. Quartal 2015 in 51 Zentren in Deutschland. Davon sind 6 Universitätskliniken, 15 nicht-universitäre Krankenhäuser und 30 hämatologisch-onkologische Praxen. Zur Rekrutierung wurden 872 Zentren in öffentlich zugänglichen Quellen identifiziert, die mindestens 5 Myelom-Patienten behandeln. Darunter waren 38 Universitätskliniken, 454 nicht-universitäre Krankenhäuser und 380 hämatologisch-onkologische Praxen. Von den angeschriebenen Zentren nahmen 51 an der Erhebung teil. Die teilnehmenden Zentren machten Angaben zur Anzahl der behandelten Patienten mit Multiplem Myelom im 1. Quartal 2015 und zur Anzahl der Patienten, die aus anderen Zentren nach der Therapieentscheidung bzw. Therapieinitiierung überwiesen wurden [18].

Die Hochrechnung der Anzahl der behandelten Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland erfolgt unter Berücksichtigung der Verteilung der behandelten Prävalenz auf die Leistungsträger, der regionalen Bevölkerungsdichte und der Versorgungsstruktur. Bei der im Folgenden genannten Strukturanalyse werden nicht nur Patienten mit einer Therapieentscheidung sondern alle in den teilnehmenden Zentren behandelten Patienten einbezogen [33].

Zur Analyse des Therapiealgorithmus werden anonymisierte demographische und klinische Daten in einem elektronischen Dokumentationsbogen erhoben. Die Erhebung erfolgt retrospektiv auf Basis der Patientenakte. Neben den im Bericht dargestellten aktuellen Daten aus dem ersten Halbjahr 2015 werden vergleichende Daten in den Jahren 2014 und 2011 dargestellt [18].

Sowohl die Strukturanalyse [33] als auch die Analyse zum Therapiealgorithmus [18] beruht auf einer repräsentativen Stichprobe hinsichtlich der Verteilung und Versorgung der behandelten Patienten mit Multiplem Myelom.

Anteil der Myelom-Patienten in der 1. Therapielinie

In der Strukturanalyse des Therapiemonitors der O.I.s wird die Zahl der behandelten Myelom-Patienten auf 14.600 geschätzt [33]. Diese Zahl scheint im Vergleich zur RKI-Prävalenz deutlich unterschätzt und ist auf die Erhebungsmethode zurückzuführen. Anders als beim RKI stellt die Strukturanalyse keine Vollerhebung dar. In Ermangelung besserer Quellen werden die Daten der Strukturanalyse dennoch für die Abschätzung der Myelom-Patienten in der 1. Therapielinie verwendet.

Laut der aktuellsten Analyse auf Basis der Daten aus dem 1. Quartal 2015 werden 37% der 14.600 Patienten als Patienten der 1. Therapielinie ausgewiesen [33].

Fazit zu Abschätzung des Anteils der Patienten in der 1. Therapielinie

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten wird aus der vorliegenden Spanne von 23,1 - 37% der Anteil der Patienten in der 1. Therapielinie auf durchschnittlich 30% geschätzt.

Bezogen auf die im vorangegangenen Abschnitt 3.2.4.3 hergeleitete Spanne behandelter Myelom-Patienten (20.337 - 23.173) befinden sich 6.101 - 6.952 Myelom-Patienten in der 1. Therapielinie. Aus der Differenz der behandlungsbedürftigen Myelom-Patienten (20.337 - 23.173) und denen in der 1. Therapielinie (6.101 - 6.952) ergeben sich damit **14.236 - 16.221** Myelom-Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

3.2.4.5 Schritt 4: Patienten, die laut AWG mit Elotuzumab behandelt werden können

Ausgehend vom Anwendungsgebiet von Elotuzumab

„Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [E-Ld] zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1)“

kommen nur solche Patienten für die Kombinationsbehandlung mit E-Ld in Frage, die auch mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können. Zur Abschätzung dieser Patientenpopulation werden Daten aus dem deutschlandweiten klinischen Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) [32] und dem Therapiemonitor der O.I.s herangezogen [18].

Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN)

Das TLN (NCT00889798) umfasst Daten einer offenen, multizentrischen, prospektiven, klinischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie, die von der iOMEDICO AG in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Klinische Studien (AKS) und dem Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) seit 2009 durchgeführt wird.

Eingeschlossen sind erwachsene Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, Chronischen Lymphatischen Leukämie oder Multiplen Myelom, die maximal vier Wochen vor oder acht Wochen nach Einschluss eine systemische Therapie erhalten (behandlungsbedürftige Erkrankung). Es sind nur Patienten eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt des Einschlusses entweder in der 1. oder 2. Therapielinie befinden. 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.

Die kontinuierliche und unselektierte Rekrutierung von Patienten startete im Mai 2009. Zum Stichtag (August 2013) liegen Datensätze von insgesamt 3.383 Patienten vor, die in einem Zeitraum zwischen Mai 2009 und November 2011 in das Register aufgenommen wurden. Zu diesem Zeitpunkt sind deutschlandweit 115 Zentren an der Datenerhebung beteiligt, was einem Anteil von ca. 30 % der in Deutschland ambulant tätigen Hämatologen und Onkologen entspricht [32].

Bis zum November 2011 wurden 510 Myelom-Patienten rekrutiert; 494 sind in der publizierten Studienanalyse von Knauf et al. 2014 [32] eingeschlossen. Von den 494 Patienten wurden 391 zu Beginn ihrer 1. Therapielinie und 103 Patienten zu Beginn ihrer 2. Therapielinie eingeschlossen (vgl. Abbildung 5).

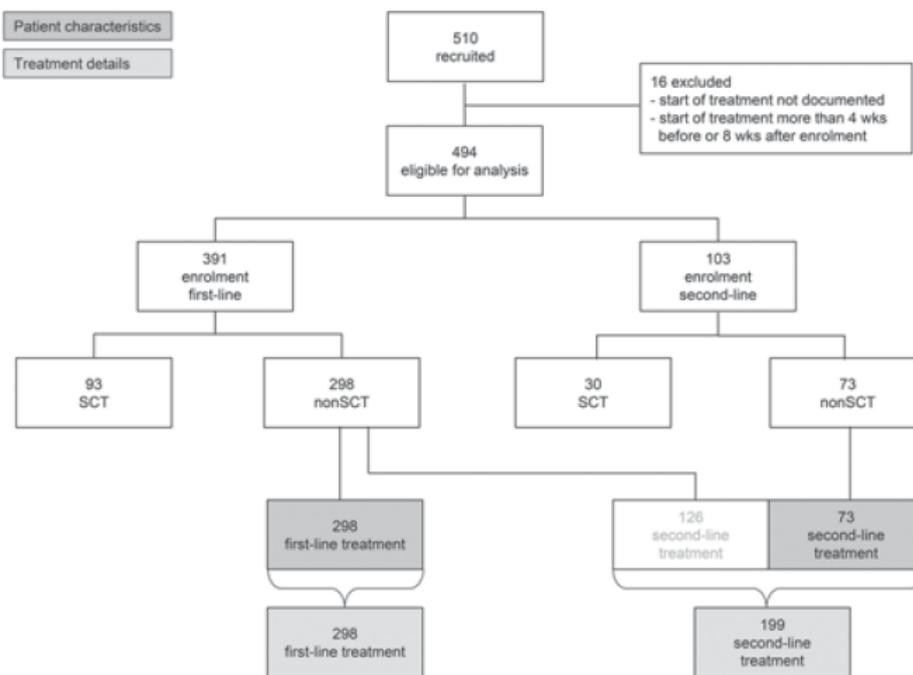


Abbildung 5: Datengrundlage der Auswertungen des TLN (Quelle: Knauf et al. 2014 [32])

Bei 93 der 391 Erstlinienpatienten und 30 der 103 Erstlinienpatienten erfolgte während der Studie eine Stammzelltransplantation. Diese Patienten werden in der Analyse nicht weiter betrachtet⁵. 126 der verbleibenden 298 Erstlinienpatienten erhielten während des Beobachtungszeitraumes eine Zweitlinientherapie, wodurch für insgesamt 199 Patienten Daten zur Zweitlinientherapie vorliegen.

Für die Auswertung von Knauf et al. 2014 [32] liegen somit Daten von 298 Erst- und 199 Zweitlinienpatienten vor (vgl. Abbildung 5). Der Beobachtungszeitraum beträgt 4 Jahre.

Eine Aktualisierung der Analyse von Knauf et al. 2014 [32] mit Datenstand August 2015 kann bereits Daten von 225 Patienten in der 2. Therapielinie über 6 Jahre hinweg auswerten [31].

In den beiden vorliegenden Auswertungen des TLN [31, 32] werden nicht transplantierte Myelom-Patienten berücksichtigt, die überwiegend ambulant behandelt wurden. Hieraus ergeben sich einige Unsicherheiten, die für eine Abschätzung der Größe der Zielpopulation dennoch in Kauf genommen werden und mit einer zweiten Datenquelle (die auch stationäre

⁵ Der Fokus der Analyse liegt auf der ausschließlich medikamentösen Behandlung des Multiplen Myeloms. Aufgrund der langen Progressionsfreiheit nach einer Stammzelltransplantation, sind bis zum Datenbankschluss erst wenige Patienten in der 2. Therapielinie, die in der 1. Therapielinie eine Stammzelltransplantation erhielten.

Daten einbezieht) abgeglichen werden. Dabei handelt es sich um die Auswertung des Therapiealgorithmus des O.I.s Therapiemonitors.

Analyse zum Therapiealgorithmus des Therapiemonitors der O.I.s

Die vorliegende Auswertung des Therapiealgorithmus basiert auf Daten von 474⁶ Patienten bei denen im 1. Halbjahr 2015 eine Therapieentscheidung vorlag (Details vgl. Abschnitt 3.2.4.4). Unter den 474 Patienten befinden sich 271 (57%) vorbehandelte Patienten. Die Analyse vergleicht die aktuellen Daten aus dem Jahr 2015 zusätzlich mit Daten aus dem Jahr 2014 und 2011.

Ableitung der Zielpopulation aus O.I.s- und TLN-Daten

Zur Quantifizierung der Patienten, die mit Lenalidomid behandelt werden, werden aus den beiden beschriebenen Quellen die Gesamtzahl N der erfassten Patienten und die Anteile der mit Lenalidomid-basierten Regimen behandelten Patienten entnommen und in Tabelle 3-11 gegenübergestellt.

Tabelle 3-11: Anteil Lenalidomid-basierter Therapieregime

Quelle Datenstand	Therapiemonitor (OIs) [18]			Tumorregister (TLN)	
	2011	2014	2015	2009-2013 [32]	2009-2015 [31]
1. Linie	3% (N=267)	3% (N=227)	3% (N=223)	1% (N=298)	-
2. Linie	27% (N=85)	43% (N=191)	54% (N=183)	28% (N=199)	30% (N=225)
3. Linie	36% (N=45)	41% (N=34)	23% (N=66)	-	-
≥ 4. Linie	-	27% (N=15)	9% (N=22)	-	-

N = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Therapielinie

In der 1. Therapielinie spielt Lenalidomid bisher eine eher untergeordnete Rolle. Bortezomib-basierte Regime sind mit über 70% die am häufigsten eingesetzten Therapien (hier nicht dargestellt) [18, 32].

In der 2. Therapielinie weisen die aktuellsten Zahlen von O.I.s aus dem Jahr 2015 einen Anteil von 54% aus. Im Vergleich zu 2011 (27%) und 2014 (43%) ist ein deutlicher Anstieg von Lenalidomid-basierten Regimen in der 2. Therapielinie zu erkennen.

Die Tumorregister-Daten geben einen Anteil von 28 % (Erhebungszeitraum 2009-2013) bzw. 30% (2009-2015) an. Für den Erhebungszeitraum 2009-2015 stehen zusätzlich Daten im Zeitverlauf zur Verfügung (vgl. Tabelle 3-12), die die Entwicklung des Lenalidomid-

⁶ 474 der ursprünglich eingeschlossenen 515 Patienten waren nach Qualitätsprüfung der Daten auswertbar

Einsatzes deutlicher sichtbar macht. Bei der Interpretation der Daten muss jedoch die unterschiedliche Anzahl der zugrunde liegenden Patienten berücksichtigt werden [31].

Bei der Betrachtung des Zeitverlaufs wird der in den O.I.s-Daten beobachtete Anstieg der Lenalidomid-basierten Regime trotz der genannten Limitationen bestätigt (vgl. Tabelle 3-12). Während zwischen 2011 und 2012 nur 25,2% der Patienten in der 2. Therapielinie mit Lenalidomid behandelt wurden, steigt der Anteil in den Jahren 2013/ 2014/ 2015 auf 56,7 %.

Tabelle 3-12: Anteil Lenalidomid-basierter Therapieregime im Zeitverlauf

Quelle	Tumorregister (TLN) [31]				
	Datenstand	2009/ 2010	2011/ 2012	2013/2014/2015	2009-2015
		N=84	N=111	N=30	N=225
2. Linie		15,5 %	25,2 %	56,7 %	30%
N = Anzahl der Patienten, die im Erhebungszeitraum in die 2. Therapielinie wechselten					

In der 3. und den folgenden Therapielinien ist im Gegensatz zur 2. Therapielinie ein Rückgang von Lenalidomid-basierten Regimen zu beobachten (vgl. Tabelle 3-11). Die Datenbasis für die 4. Therapielinie ist mit rund 20 Patienten sehr klein; die Angaben sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Für die 3. und die folgenden Therapielinien liegen im Tumorregister keine Daten vor.

Fazit zu Patienten, die laut AWG mit Elotuzumab behandelt werden können

Für die Abschätzung der Patienten ab der 2. Therapielinie die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können, werden die in Tabelle 3-11 angegebenen Lenalidomid-Anteile je Therapielinie herangezogen. Dabei sind die O.I.s-Daten aufgrund ihrer Aktualität und umfangreichen Informationen (auch in den hinteren Linien) primär relevant.

Aus den Lenalidomid-Anteilen in den Therapielinien 2, 3 und ≥ 4 lässt sich ein nach Stichprobengröße gewichteter Lenalidomid-Anteil von 42,8% ab der 2. Therapielinie ermitteln⁷.

Dieser Anteil könnte sich einerseits durch die Anfang 2015 erteilte Zulassungserweiterung von Lenalidomid in der 1. Therapielinie reduzieren und andererseits aufgrund der Zulassung von Elotuzumab und anderen neuen Wirkstoffen in Kombination mit Lenalidomid erhöhen. Von einem größeren Anstieg ist jedoch aufgrund von anderen gängigen Therapieoptionen in diesen Behandlungslinien sowie aufgrund von Einschränkungen durch Gegenanzeigen und Verträglichkeitsaspekten bei Lenalidomid [11] nicht auszugehen.

⁷ Gewichteter Lenalidomid-Anteil = $\frac{(0,54 \times 183) + (0,23 \times 66) + (0,09 \times 22)}{271} = 0,428 \times 100 = 42,8\%$

Trotz der beschriebenen Unsicherheit wird der Anteil der Patienten, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können auf 42,8% geschätzt. Dieser Anteil wird auf die im vorangegangenen Abschnitt 3.2.4.4 ermittelte Anzahl behandlungsbedürftiger Myelom-Patienten von 14.236 - 16.221 angewendet. Somit wird die Anzahl vorbehandelter Patienten mit Multiplem Myelom, die mit E-Ld behandelt werden können auf **6.093 - 6.943** geschätzt.

3.2.4.6 Schritt 5: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die herangezogenen Quellen schließen sowohl Patienten der gesetzlichen (GKV) als auch in der privaten (PKV) Krankenversicherung ein⁸. Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten wird die zuvor ermittelte Zielpopulation (6.093 - 6.943) um den Anteil der PKV-Patienten reduziert.

Dabei wird von einem Anteil von 86,47 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 70.290 Mio. GKV-Versicherten im Juni 2015 laut KM1-Statistik [35] und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.03.2015 (81,292 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [34].

Die GKV-Anteil von 86,47% ergibt eine GKV-Zielpopulation von **5.269 – 6.004** vorbehandelten Patienten, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können.

3.2.4.7 Zusammenfassung

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom werden in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Schritte zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation von Elotuzumab zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-13: Ableitung der GKV-Zielpopulation für Elotuzumab

Schritt	Population	Anteil ⁽¹⁾	Untere Spanne (Datenbasis GFL)	Obere Spanne (Datenbasis RKI)
1	Patienten mit Multiplem Myelom ICD C90	100%	21.868	28.156
	Patienten mit Multiplem Myelom ICD C90.0	93%	20.337	26.185
2	Patienten mit behandeltem MM	88,5%	20.337 ⁽²⁾	23.173
3	Patienten mit vorbehandeltem MM	70%	14.236	16.221
4	Patienten mit vorbehandeltem MM, die laut AWG mit Elotuzumab behandelt werden können (Zielpopulation)	42,8%	6.093	6.943
5	GKV-Patienten in der Zielpopulation	86,47%	5.269	6.004
(1) Bezogen auf den vorangegangenen Schritt (2) Anteil der unbehandelten Patienten (11,5%) nicht abgezogen, da bei den Kassendaten von GFL davon ausgegangen werden kann, dass es sich nur um behandelte Patienten handelt. Rundungsdifferenzen möglich, jede Zahl für sich ist richtig.				

⁸ Dies gilt nicht für die Kassendatenanalyse die GFL. Da die von der GFL anhand von GKV-Daten ermittelte Prävalenz auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet wurde, muss dennoch der Abzug der PKV-Patienten erfolgen.

Die ermittelte GKV-Zielpopulation vorbehandelter Patienten, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können, steht im Zusammenhang mit anderen GKV-Zielpopulationen in der Indikation des Multiplen Myeloms.

Die GKV-Zielpopulation von Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (darunter Bortezomib und Lenalidomid bei Pomalidomid (D-193) [36] bzw. Bortezomib und Lenalidomid/Thalidomid bei Panobinostat (D-180) [37]) wurde von G-BA kürzlich auf ca. 2.300 Patienten geschätzt. Im Vergleich zur GKV-Population von Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (2.300 Patienten) stellt die für Elotuzumab ermittelte GKV-Zielpopulation von Patienten mit mindestens einer Vortherapien die 2,5-fache Population und somit eine plausible Größenordnung dar.

In der ebenfalls im März 2016 publizierten Dossierbewertung für Carfilzomib [38] wird die GKV-Zielpopulation von Patienten mit mindestens einer Vortherapie mit 5.922 Patienten (4.670 bis 7.024 Patienten) vom IQWiG diskutiert. Der Beschluss des G-BA liegt zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers noch nicht vor. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation von Carfilzomib unterscheidet sich von der hier vorliegenden Herleitung, befindet sich jedoch in der gleichen Größenordnung wie die für Elotuzumab ermittelte GKV-Zielpopulation von 5.269 – 6.004 Patienten.

Zusammenfassend erscheint die für Elotuzumab ermittelte GKV-Zielpopulation von 5.269 – 6.004 Patienten mit vorbehandelten Multiplen Myelom in der Gesamtschau mit anderen GKV-Zielpopulationen in der Indikation des Multiplen Myeloms plausibel.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Elotuzumab	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	gering	5.269 – 6.004

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Elotuzumab wurde in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und der Ursachen der Erkrankungen erfolgt anhand medizinischer Fachbücher [2], Fachartikel [3, 7-9] und Leitlinien [1, 4].

Die Zielpopulation wird anhand der relevanten Informationen aus der Fachinformation von Elotuzumab charakterisiert [39].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz beruhen auf Daten des Krebsregisters des Robert Koch-Instituts (RKI). Diese wurden auf den Seiten des RKI [13, 29] und des Zentrums für Krebsdaten [24-27] recherchiert. Die Recherche fand zwischen dem 22.12.2015 und dem 25.01.2016 statt und wurde am 18.05.2016 letztmalig auf Aktualität überprüft.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt anhand der RKI-Daten [13, 24-27], einer Kassendatenanalyse [23], dem klinischen Tumorregister Lymphatischer Neoplasien (TLN) [31, 32] sowie der Strukturanalyse [33] und der Analyse zum Therapiealgorithmus [18] des Therapiemonitors Multiples Myelom des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service (O.I.s).

Aufgrund der hohen allgemeinen Akzeptanz der Daten des RKI und der Krankenkassendaten für den deutschen Versorgungskontext wird keine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt. Auch in den aktuellen Dossierbewertungen zu Pomalidomid (D-193) [40] und Panobinostat (D-180) [41] werden trotz Unsicherheit bzgl. der Herleitung der Zielpopulation vom IQWiG keine Quellen angeführt, mit denen die Ergebnisse validiert werden könnten.

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. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, et al. (2009): International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*; 23(10):1-15.
2. Sturm I (2012): Plasmazellneoplasien. In: Possinger K, Regierer AC: *Facharzt Hämatologie Onkologie 2 Auflage*. München: Elsevier GmbH; 473-94.
3. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE (2012): The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature reviews Cancer*; 12(5):335-48.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2013): Multiples Myelom. Leitlinie. [Zugriff: 06.12.2014]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html>.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision German Modification). ICD-10-GM Version 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2016/systematik/x1gpb2016.zip>.
6. Herold G (2014): Wasser-/ Elektrolythaushalt. In: Herold G: *Innere Medizin*. Köln: Herold; 585-6.
7. Durie BG, Salmon SE (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(3):842-54.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. (2005): International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(15):3412-20.
9. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. (2008): Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*; 111(5):2516-20.
10. Janssen (2015): VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Celgene (2015): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Celgene (2015): Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Robert Koch-Institut (RKI) (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: Robert Koch Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Zugriff: 22.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.
14. IQWiG (2011): Abschlussbericht N05-03C - Stammzelltransplantation bei Multiplen Myelom Stand: 19.09.2011 [Zugriff: 02.12.2014]. URL:

- https://www.iqwig.de/download/N05-03C_Abschlussbericht_Stammzelltransplantation_bei_Multiplem_Myelom.pdf.
15. Celgene (2015): IMNOVID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. Novartis Pharma (2015): Farydak® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 08/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. Amgen (2015): Carfilzomib (Kyprolis® 60 mg); Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 18. Oncology Information Service (O.I.s) (2016): Analyse zum Therapiealgorithmus im Multiplen Myelom - Bericht zum Einsatz von Bortezomib und Lenalidomid in den einzelnen Therapielinien.
 19. EMA (2016): Empliciti: EPAR - Public assessment report. Stand: 28.01.2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human_med_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
 20. Abbvie (2014): Elotuzumab Interim Clinical Study Report for Study HuLuc63-1703; A phase 1b/2, multicenter, open-label, dose-escalation study of Elotuzumab (humanized Anti-CS1 monoclonal IgG1 antibody) in combination with Lenalidomide and Dexamethasone in subjects with relapsed Multiple Myeloma. Data Cutoff for Interim Report: 16.01.2014.
 21. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, et al. (2015): Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *The Lancet Haematology*; 2(12):e516-27.
 22. Paul-Ehrlich-Institut (2016): Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts. [Zugriff: 19.01.2016]. URL: <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/amhv-haertefallprogramme-compassionate-use/liste-haertefallprogramme-pei/liste-haertefallprogramme-pei-node.html>.
 23. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) (2015): Prävalenzbestimmung von Patienten mit Multiplem Myelom in Krankenkassenabrechnungsdaten. 26.11.2015.
 24. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland; Altersgruppen (0 - 85+); Diagnose (Plasmozytom (C90)); Geschlecht (männlich, weiblich); Intervall-Länge in Jahren (5); Jahre (1999 - 2012). Stand: 17.12.2015. [Zugriff: 25.01.2016]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
 25. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; Altersgruppen (0 - 75+); Diagnose (Plasmozytom (C90)); Geschlecht (männlich, weiblich); Intervall-Länge in Jahren (5); Jahre (2004 - 2011). Stand: 17.12.2015. [Zugriff: 25.01.2016]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
 26. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Altersgruppen (0 - 85+); Diagnose (Plasmozytom (C90)); Geschlecht (männlich, weiblich); Intervall-Länge in Jahren (5); Jahre (1999 - 2012). Stand: 17.12.2015. [Zugriff: 25.01.2016]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
 27. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Datenbankabfrage: Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland; Altersgruppen (0 - 75+); Diagnose (Plasmozytom (C90)); Geschlecht (männlich, weiblich); Intervall-Länge in Jahren (5); Jahre (2004 - 2011). Stand: 17.12.2015. [Zugriff: 25.01.2016]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
 28. IQWiG (2013): Dossierbewertung Pomalidomid - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag: G13-03. Stand: 14.11.2013 [Zugriff: URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/92-975-365/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf](http://www.iqwig.de/downloads/92-975-365/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf).
29. Robert Koch-Institut (RKI) (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Zugriff: 22.12.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf;jsessionid=E44C56A720A5FC106215AF2D54DE3712_2_cid290?blob=publicationFile.
 30. Commission of the European Communities (2008): Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and social Committee and the Committee of the Regions on rare diseases: Europe's challenges. Brussels, 11.11.2008. [Zugriff: 04.03.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf.
 31. iOMEDICO AG (2015): Tumorregister Lymphatische Neoplasien - Patienten mit Multiplem Myelom: Auszug aus der Zwischenauswertung Datenstand 31.08.2015 für Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.
 32. Knauf W, Abenhardt W, Aldaoud A, Nusch A, Grugel R, Munz M, et al. (2014): Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany--data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). *Oncology research and treatment*; 37(11):635-6, 8-44.
 33. Oncology Information Service (O.I.s) (2015): Therapy Monitor Multiple Myeloma - Health Care Structure Analysis Germany Q1 2015.
 34. Statistisches Bundesamt (2015): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerungsstand zum 31.03.2015. [Zugriff: 22.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
 35. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2015. [Zugriff: 22.12.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid, vom 17.03.2016. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193.pdf.
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Panobinostat, vom 17.03.2016. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180.pdf.
 38. IQWiG (2016): Dossierbewertung Carfilzomib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag: G15-16. Stand: 25.02.2016 [Zugriff: URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf].

39. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/ 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. IQWiG (2015): Dossierbewertung Pomalidomid - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag A15-42. Stand: 23.12.2015 [Zugriff: URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf].
41. IQWiG (2015): Dossierbewertung Panobinostat - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag G15-10. Stand: 17.12.2015: [Zugriff: 15.02.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G15-10_Panobinostat_Dossierbewertung_35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt, d. h. einer Behandlung mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Des Weiteren werden die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. Abschnitt 3.1.1) lautet:

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 10 mg pro kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	2
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel		1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 28 mg täglich an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	2
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22 eines 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 40 mg täglich an den Tagen 1-4 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 1,3 mg/m ² iv oder sc an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage- Zyklus	8 Zyklen	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 1,3 mg/m ² iv oder sc an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage- Zyklus	8 Zyklen	4
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21- Tage-Zyklus	8 Zyklen	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 1,3 mg/m ² iv oder sc an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage- Zyklus	17 Zyklen	4
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) Infusionslösung		1 x 30 mg/m ² iv an Tag 4 eines 21- Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
<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 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.1.1 Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Behandlungsdauer

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Elotuzumab [1], d. h. auch die Angaben zur Behandlungsdauer mit Lenalidomid und Dexamethason richten sich nach der Fachinformation zu Elotuzumab. Die in den Fachinformationen zu Dexamethason abweichenden Angaben zur Behandlungsdauer werden nicht herangezogen.

Gemäß Fachinformation von Elotuzumab [1] sollte die Behandlung *„bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.“* Da in der Fachinformation von Elotuzumab damit keine klare maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Elotuzumab um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Dieses Vorgehen wird in Anlehnung an die Verfahren zu Brentuximab Vedotin (D-037) und Trastuzumab Emtansin (D-084) gewählt, bei denen die Behandlung ebenfalls *„bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden“* [2, 3] sollte. Bei diesen Verfahren wurde vom G-BA *„als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist“* [4, 5].

Dosierungsschema

Das Dosierungsschema richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation von Elotuzumab, d. h. die Angaben zum Verbrauch bzw. Dosierungsschema von Lenalidomid und Dexamethason richten sich ebenfalls nach der Fachinformation von Elotuzumab. Die in den Fachinformationen zu Lenalidomid und Dexamethason abweichenden Angaben zum Verbrauch bzw. Dosierungsschema werden nicht herangezogen.

In Tabelle 3-16 ist das Dosierungsschema der Kombination von Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason gemäß der Fachinformation aufgeführt.

Tabelle 3-16: Dosierungsschema der Kombination von Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason

Zyklus	Zyklus 1 & 2 (28-tägig)				Zyklus 3 + (28-tägig)				
	Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22
Prämedikation	✓	✓	✓	✓	✓		✓		
Empliciti (mg/kg) intravenös	10	10	10	10	10		10		
Lenalidomid (25 mg) oral	Tag 1–21				Tag 1–21				
Dexamethason (mg) oral	28	28	28	28	28	40	28	40	
Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22	

Quelle: Fachinformation von Elotuzumab [1]

Aus der Tabelle 3-16 wird ersichtlich, dass die Behandlung von Elotuzumab mit den beiden Kombinationspartnern Lenalidomid und Dexamethason in Zyklen erfolgt. Ein Zyklus beträgt dabei 28 Tage. Gemäß des oben aufgeführten Referenzfalles Trastuzumab Emtansin (D-084) [6] sowie dem Beschluss und den Tragenden Gründen zu Pertuzumab (D-057) [7, 8] folgend wird die Anzahl der Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Daraus folgt die Rechnung: 365 Tage pro Jahr / 28 Tage pro Zyklus = 13,04 Zyklen im Jahr, was auf 13 Zyklen pro Jahr zu runden ist.

Des Weiteren zeigt Tabelle 3-16, dass sich im ersten Behandlungsjahr die Anzahl der Therapietage in den ersten beiden Zyklen von den Therapietagen ab dem dritten Zyklus unterscheidet.

Dabei ist die Anzahl der Therapietage in den ersten beiden Zyklen höher, um zu Beginn der Therapie eine ausreichende Sättigung der Rezeptoren zu erreichen. Diese höhere Dosierung fällt ausschließlich in der Induktionsphase an. Für die weiteren Berechnungen wird nachfolgend das Dosierungsschema ab dem dritten Zyklus als Erhaltungsphase bzw. als die eigentliche Dosierung interpretiert. Daher wird das Dosierungsschema des dritten Zyklus auf ein Therapiejahr angewendet und bildet somit die jährlichen Kosten für eine Behandlung mit Elotuzumab ab. Die Kosten für die ersten beiden Zyklen fließen nicht in die Berechnungen der Jahrestherapiekosten ein, da diese nur einmalig im ersten Therapiejahr anfallen. Dieses Vorgehen entspricht z.B. dem Verfahren zu Belatacept (D-011) [9, 10]. Aus

Transparenzgründen werden die Informationen zu dem ersten Behandlungsjahr sowohl für Elotuzumab als auch für die zVT Lenalidomid und Dexamethason unter den jeweiligen Kostentabellen aufgeführt.

3.3.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Lenalidomid [11], d. h. auch die Angaben zur Behandlungsdauer mit Dexamethason richten sich nach der Fachinformation zu Lenalidomid. Die in den Fachinformationen zu Dexamethason abweichenden Angaben zur Behandlungsdauer werden nicht herangezogen. In der Fachinformation zu Lenalidomid ist die maximale Therapiedauer angegeben. Es wird im Folgenden von einer Dauertherapie ausgegangen. Ein Zyklus beträgt laut Fachinformation 28 Tage. Analog zur Behandlungsdauer von Elotuzumab wird die Anzahl der Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Daraus folgt die Rechnung: 365 Tage pro Jahr / 28 Tage pro Zyklus = 13,04 Zyklen im Jahr, was auf 13 Zyklen pro Jahr zu runden ist. Der Patient wird mit Lenalidomid an den Tagen 1 - 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen behandelt.

Für die Dexamethason-Gabe sieht die Fachinformation von Lenalidomid eine Induktionsphase und eine Erhaltungsphase vor. In der Induktionsphase ist Dexamethason an den Tagen 1 - 4, 9 - 12 und 17 - 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die Zyklen 1 bis 4 vorgesehen. In der sich anschließenden Erhaltungsphase wird Dexamethason an den Tagen 1 - 4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus verabreicht. In den nachfolgenden Berechnungen wird analog zu anderen Verfahren (z.B. Belatacept (D-011) [9, 10]) das Dosierungsschema des 5. Zyklus auf ein Therapiejahr angewendet. Die Kosten für die ersten vier Zyklen fließen nicht in die Berechnungen der Jahrestherapiekosten ein, da diese nur einmalig im ersten Therapiejahr anfallen.

Bortezomib (als Monotherapie)

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Bortezomib [12]. Zur Therapiedauer empfiehlt die Fachinformation in der Monotherapie von Bortezomib, die Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang zu behandeln. Da in der Fachinformation keine weiteren Informationen zur Therapiedauer nach diesen 8 Zyklen vorliegen, wird im Folgenden von einer begrenzten Therapiedauer von 8 Zyklen ausgegangen. Ein Zyklus beträgt dabei 21 Tage. Der Patient wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden 21-Tage-Zyklus behandelt.

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Bortezomib [12], d. h. auch die Angaben zur Behandlungsdauer mit Dexamethason richten sich nach der Fachinformation zu Bortezomib. Die in den Fachinformationen zu Dexamethason abweichenden Angaben zur Behandlungsdauer werden nicht herangezogen. Zur Therapiedauer von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason führt die Fachinformation folgendes aus: „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.“ Folglich ist hier die Therapiedauer von Bortezomib auf 8 Zyklen begrenzt. Ein Zyklus beträgt dabei 21 Tage. Der Patient wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden 21-Tage-Zyklus mit Bortezomib behandelt. Dexamethason wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines jeden Bortezomib-Zyklus eingenommen.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Bortezomib [12], d. h. auch die Angaben zur Behandlungsdauer mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin richten sich nach der Fachinformation zu Bortezomib. Die in den Fachinformationen zu pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx[®]) abweichenden Angaben zur Behandlungsdauer werden nicht herangezogen. Anders als für die Bortezomib Monotherapie und die Kombination mit Dexamethason, existiert für die Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin keine Begrenzung der Therapiedauer. Gemäß Fachinformation können Patienten, die nicht progredient sind und die Behandlung vertragen, bis zu 8 Zyklen behandelt 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 Zyklen erfordert. Patienten, deren Paraprotein-Spiegel nach 8 Zyklen weiter abfällt, können ebenfalls weiter behandelt werden. Insgesamt ist die Behandlung nicht begrenzt. Im Folgenden wird von einer Dauertherapie ausgegangen. Ein Zyklus beträgt laut Fachinformation 21 Tage. Analog zur Behandlungsdauer von Elotuzumab wird die Anzahl der Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Daraus folgt die Rechnung: 365 Tage pro Jahr / 21 Tage pro Zyklus = 17,38 Zyklen im Jahr, was auf 17 Zyklen pro Jahr zu runden ist. Der Patient wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden 21-Tage-Zyklus mit Bortezomib behandelt. Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird an Tag 4 eines jeden Bortezomib-Zyklus eingenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason			
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 10 mg pro kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	26
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel		1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 28 mg täglich an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	26
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason			
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		1 x 40 mg täglich an den Tagen 1-4 eines 28-Tage-Zyklus	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib			
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 1,3 mg/m ² iv oder sc an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage-Zyklus	32
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason			
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene	1 x 1,3 mg/m ² iv oder sc an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage-Zyklus	32

Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	Therapien erhalten haben	1 x 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage- Zyklus	64
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin			
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	1 x 1,3 mg/m ² iv oder sc an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage- Zyklus	68
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) Infusionslösung		1 x 30 mg/m ² iv an Tag 4 eines 21-Tage- Zyklus	17
<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>			

Elotuzumab wird in den ersten beiden Zyklen an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht, ab dem dritten Zyklus an Tag 1 und 15. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich folglich 30 Behandlungstage anstatt der 26 Tage, die sich aus der Erhaltungsphase ableiten. Für Lenalidomid ergeben sich keine Änderungen, da es in den ersten beiden Zyklen und den darauffolgenden Zyklen an den ersten 21 Tagen gegeben wird. Die Gabe von Dexamethason richtet sich nach der Gabe von Elotuzumab (siehe Tabelle 3-16). Daher ergeben sich im ersten Behandlungsjahr ebenfalls abweichende Behandlungstage; für 28 mg Dexamethason 30 und für 40 mg Dexamethason 22 Behandlungstage.

Bei Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird die Gabe von Dexamethason in den ersten vier Zyklen an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 empfohlen, ab dem fünften Zyklus an den Tagen 1-4. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich folglich 84 Behandlungstage für Dexamethason anstatt der 52 Tage, die sich aus der Erhaltungsphase ableiten. Für Lenalidomid ergeben sich keine Änderungen, da es in den ersten beiden Zyklen und den darauffolgenden Zyklen an den ersten 21 Tagen gegeben wird.

3.3.1.3 Behandlungstage pro Patient pro Jahr

Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-17 ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl an Zyklen (Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)“ und der Spalte „Anzahl der Behandlungstage pro Zyklus (Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)“) aus den Angaben in Tabelle 3-15.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	26	763 mg (10 mg* 76,3 kg)	19.838 mg (≅ 52 Durchstechflaschen à 400 mg)
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel		273	25 mg	6.825 mg (≅ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		26	28 mg	728 mg (≅ 91 Tabletten à 8 mg ^a)
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		26	40 mg	1.040 mg (≅ 130 Tabletten à 8 mg ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine	273	25 mg	6.825 mg (≅ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg

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

(40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	vorangegangene Therapien erhalten haben			(\cong 260 Tabletten à 8 mg ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	32	2,457 mg (1,3 mg* 1,89 m ²)	78,624 mg (\cong 32 Durchstechflaschen à 3,5 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	32	2,457 mg (1,3 mg* 1,89 m ²)	78,624 mg (\cong 32 Durchstechflaschen à 3,5 mg)
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		64	20 mg	1.280 mg (\cong 160 Tabletten à 8 mg ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	68	2,457 mg (1,3 mg* 1,89 m ²)	167,076 mg (\cong 68 Durchstechflaschen à 3,5 mg)
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) Infusionslösung		17	56,7 mg (30 mg* 1,89 m ²)	963,9 mg (\cong 51 Durchstechflaschen à 20 mg)
a: Die 8 mg Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.				

Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich abweichend zu Tabelle 3-18 für Elotuzumab ein Verbrauch von 22.890 mg (\cong 60 Durchstechflaschen). Der Verbrauch von Lenalidomid ändert sich nicht. Für 28 mg Dexamethason ergibt sich im ersten Behandlungsjahr ein Verbrauch von 840 mg (\cong 105 Tabletten). Für 40 mg Dexamethason liegt der Verbrauch im ersten Behandlungsjahr bei 880 mg (\cong 110 Tabletten).

Bei der Kombination von Lenalidomid und Dexamethason ergibt sich im ersten Behandlungsjahr abweichend zu Tabelle 3-18 für Dexamethason ein Verbrauch von 3.360 mg (\cong 420 Tabletten). Der Verbrauch von Lenalidomid ändert sich nicht.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

3.3.2.1 Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Elotuzumab wird mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes und die damit benötigte Anzahl an Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [13]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets (nahezu ausgewogenes Verhältnis von Männern und Frauen im Multiplem Myelom) ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die Körpermaße für Frauen und Männer nicht differenziert herangezogen werden. Laut „Mikrozensus 2013“ beträgt das Gewicht eines Unisex-Standardpatienten 76,3 kg. Laut Fachinformation werden 10 mg Elotuzumab pro kg Körpergewicht dem Patienten verabreicht. Daraus ergibt sich eine Dosis von 763 mg pro Gabe⁹. Es liegt nahe, hier von einer Überschätzung auszugehen, da das Multiple Myelom auch mit Gewichtsverlust einhergeht und eine überwiegend ältere Bevölkerung betroffen ist.

Für Elotuzumab gibt es zwei Dosierungen: eine 300 mg oder eine 400 mg Durchstechflasche. Da laut Fachinformation die Durchstechflasche nach der Zubereitung unverzüglich verwendet werden sollte und die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung höchstens für 24 Stunden belegt wurde, wird Verwurf berücksichtigt. Um den Verwurf möglichst gering zu halten, wird für die nachfolgenden Berechnungen die Durchstechflasche mit 400 mg verwendet. Folglich verbraucht der Patient 2 Durchstechflaschen pro Behandlungstag¹⁰. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Elotuzumab an 26 Tagen (siehe Tabelle 3-18) appliziert. Es werden somit 52 Durchstechflaschen à 400 mg pro Jahr pro Patient verbraucht¹¹.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich [11]. Da Lenalidomid an 273 Behandlungstagen¹² pro Jahr verabreicht wird, werden 273 Tabletten à 25 mg verbraucht. Der Verbrauch von Dexamethason beträgt 28 mg an zwei Behandlungstagen pro Zyklus (26 Behandlungstage¹³). Dies entspricht 91 Tabletten à 8 mg. Zusätzlich werden an zwei weiteren Tagen 40 mg Dexamethason pro Zyklus verabreicht (26 Behandlungstage). Dies entspricht 130 Tabletten à 8 mg an 26 Behandlungstagen.

⁹ Rechnung: 10 mg/kg * 76,3 kg = 763 mg

¹⁰ Rechnung: 763 mg / 400 mg = 1,91 Durchstechflaschen $\hat{=}$ 2 Durchstechflaschen.

¹¹ Rechnung: 26 Behandlungstage im Jahr * 2 Durchstechflaschen pro Behandlungstag = 52 Durchstechflaschen pro Jahr.

¹² Rechnung: 84 Tage in den ersten vier Zyklen + 189 Tage in den darauffolgenden neun Zyklen.

¹³ Rechnung: 2 Behandlungstage*13 Zyklen = 26 Behandlungstage

3.3.2.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich [11]. Da Lenalidomid an 273 Behandlungstagen¹⁴ pro Jahr verabreicht wird, werden 273 Tabletten à 25 mg verbraucht. Der Verbrauch von Dexamethason beträgt 40 mg an 52 Behandlungstagen. Insgesamt ergibt sich für ein Behandlungsjahr ein Verbrauch von 2.080 mg (\cong 260 Tabletten à 8 mg).

Bortezomib (als Monotherapie)

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid (D-193) [14] wird nachfolgend mit einer intravenösen Gabe gerechnet. In Hinblick auf die Arzneimittelkosten unterscheiden sich die zwei Applikationsformen nicht. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation 1,3 mg pro m² Körperoberfläche [12]. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ [13] zugrunde gelegt und analog dem Vorgehen bei Elotuzumab angewendet. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets (nahezu ausgewogenes Verhältnis von Männern und Frauen im Multiplen Myelom) ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die Körpermaße für Frauen und Männer nicht differenziert herangezogen werden. Laut „Mikrozensus 2013“ beträgt das Gewicht eines Unisex-Standardpatienten 76,3 kg und die Größe 1,72 m². Für die Berechnung der Dosisempfehlung von 1,3 mg pro m² Körperoberfläche wurde die Dubois-Formel verwendet¹⁵. Demnach ergibt sich eine KOF von 1,89 m². Die sich daraus ergebende Dosis pro Gabe beträgt 2,457 mg (1,3 mg * 1,89 m²). Jede Durchstechflasche enthält 3,5 mg Bortezomib. Demzufolge verbraucht der Patient weniger als 1 Durchstechflasche pro Behandlungstag¹⁶. Da laut Fachinformation die Durchstechflasche nach der Zubereitung unverzüglich verwendet werden sollte und die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung höchstens für 8 Stunden belegt wurde, wird Verwurf berücksichtigt. Folglich wird pro Behandlungstag 1 Durchstechflasche Bortezomib verbraucht. In der Monotherapie wird Bortezomib an 32 Behandlungstagen (siehe Tabelle 3-18) appliziert. Es werden somit 32 Durchstechflaschen pro Jahr pro Patient verbraucht¹⁷.

¹⁴ Rechnung: 84 Tage in den ersten vier Zyklen + 189 Tage in den darauffolgenden neun Zyklen.

¹⁵ KOF (in m²) nach Dubois= 0,007184 x (Körpergröße in cm)^(0,725) x (Körpergewicht in kg)^(0,425) = 0,007184 x (1,72 m)^(0,725) x (76,3 kg)^(0,425) = 1,8900366441622 m² ~ 1,89 m².

¹⁶ Rechnung: 2,457 mg / 3,5 mg = 0,702 Durchstechflaschen \cong 1 Durchstechflasche.

¹⁷ Rechnung: 32 Behandlungstage im Jahr * 1 Durchstechflasche pro Behandlungstag = 32 Durchstechflaschen pro Jahr.

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. Auch hier wird nachfolgend mit einer intravenösen Gabe gerechnet. Die empfohlene Dosis beträgt wie bei der Bortezomib Monotherapie 1,3 mg pro m² Körperoberfläche. Die Berechnung des Verbrauches pro Gabe erfolgt analog zur Monotherapie. Folglich wird pro Behandlungstag 1 Durchstechflasche Bortezomib verbraucht. Bortezomib wird in der Kombinationstherapie mit Dexamethason an 32 Behandlungstagen (siehe Tabelle 3-18) appliziert. Es werden somit 32 Durchstechflaschen pro Jahr pro Patient verbraucht¹⁸. Dexamethason 20 mg wird in dieser Kombination an insgesamt 64 Tagen vom Patienten eingenommen. Dies entspricht einem Verbrauch von 1.280 mg (64 Tage * 20 mg) bzw. 160 Tabletten à 8 mg¹⁹.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. Auch hier wird nachfolgend mit einer intravenösen Gabe gerechnet. Die empfohlene Dosis beträgt wie bei der Bortezomib Monotherapie 1,3 mg pro m² Körperoberfläche. Die Berechnung des Verbrauches pro Gabe erfolgt analog zur Monotherapie. Folglich wird pro Behandlungstag 1 Durchstechflasche Bortezomib verbraucht. Bortezomib wird in der Kombinationstherapie mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin an 68 Behandlungstagen (siehe Tabelle 3-18) appliziert. Es werden somit 68 Durchstechflaschen pro Jahr pro Patient verbraucht²⁰. Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird in einer Dosis von 30 mg/m² als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion appliziert. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ [13] für den Verbrauch von pegyliertem, liposomalen Doxorubicin zugrunde gelegt. Die Berechnung für den Verbrauch von pegyliertem, liposomalen Doxorubicin von 30 mg pro m² KOF erfolgt analog zur Bortezomib Monotherapie (s.o.). Die sich daraus ergebende Dosis pro Gabe beträgt 56,7 mg (30 mg*1,89 m²). Diese Dosis kann mit 3 Durchstechflaschen à 20 mg abgebildet werden. Da laut Fachinformation die Durchstechflasche zur einmaligen Entnahme bestimmt ist, wird Verwurf berücksichtigt. Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird an 17 Tagen verabreicht (siehe Tabelle 3-18). Folglich werden 51 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr pro Patient verbraucht²¹.

¹⁸ Rechnung: 32 Behandlungstage im Jahr * 1 Durchstechflasche pro Behandlungstag = 32 Durchstechflaschen pro Jahr.

¹⁹ Rechnung: 20 mg pro Gabe / 8 mg pro Tablette = 2,5 Tabletten pro Gabe sowie 64 Behandlungstage pro Jahr * 2,5 Tabletten pro Gabe = 160 Tabletten pro Jahr.

²⁰ Rechnung: 68 Behandlungstage im Jahr * 1 Durchstechflasche pro Behandlungstag = 68 Durchstechflaschen pro Jahr.

²¹ Rechnung: 17 Behandlungstage im Jahr * 3 Durchstechflaschen pro Behandlungstag = 51 Durchstechflaschen pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 300 mg, 1 Durchstehflasche, N1, PZN: 11617399, AVP: 1.504,45 €	1.419,99 € [1,77 €; 82,69 €]
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 400 mg, 1 Durchstehflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.987,80 €	1.875,78 € [1,77 €; 110,25 €]
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 7.912,21 €	7.459,15 € [1,77 €; 451,29 €]
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE® 3,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.643,25 €	1.516,34 € [1,77 €; 90,57 €; 34,57 €]
Dexamethason (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 20 Tabletten, N1, PZN: 07449944, FB: 32,96 €	29,45 € [1,77 €; 1,74 €]
Dexamethason (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 07449967, FB: 123,07 €	112,43 € [1,77 €; 8,87 €]
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX®) ²² Infusionslösung	CAELYX® 2 mg/ml, 1 Durchstechflasche à 20 mg/10 ml, N1, PZN: 07683692, AVP: 752,38 €	698,87 € [1,77 €; 41,05 €; 10,69 €]

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

²² Einziges pegyliertes, liposomales Doxorubicin-Präparat, das in der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2016) gelistet ist.

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-19 genannten Präparate wurden aus dem ABDA-Artikelstamm (Online-Version 15.05.2016) entnommen. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 15.05.2016. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden sofern zutreffend zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte; 6 % für festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (6 % + 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete Originalpackungen (keine Importe oder Krankenhauspackungen) in den verschiedenen Wirkstärken-Darreichungsformen-Kombinationen jeweils in der für die GKV kostengünstigsten Packungsgrößenkombination gewählt. Mit den angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zudem werden in Anlehnung an bisherige Verfahren (z. B. Aflibercept (D-058) [15], Pertuzumab (D-057) [8]) bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag und ein Abschlag in Höhe von 10 % des Herstellerabgabepreises nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-18 dividiert mit der Anzahl an Durchstechflaschen, Hartkapseln oder Tabletten in der jeweiligen Packung. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.

Tabelle 3-20: Arzneimittel-Kosten für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.987,80 €	1.875,78 € [1,77 €; 110,25 €]	52	97.540,56 €
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 7.912,21 €	7.459,15 € [1,77 €; 451,29 €]	13	96.968,95 €
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 07449967, FB: 123,07 €	112,43 € [1,77 €; 8,87 €]	0,91	102,31 €
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 07449967, FB: 123,07 €	112,43 € [1,77 €; 8,87 €]	1,3	146,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 7.912,21 €	7.459,15 € [1,77 €; 451,29 €]	13	96.968,95 €
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 07449967, FB: 123,07 €	112,43 € [1,77 €; 8,87 €]	2,6	292,32 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE® 3,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.643,25 €	1.516,34 € [1,77 €; 90,57 €; 34,57 €]	32	48.522,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE® 3,5 mg,1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.643,25 €	1.516,34 € [1,77 €; 90,57 €; 34,57 €]	32	48.522,88 €
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 20 Tabletten, N1, PZN: 07449944, FB: 32,96 €	29,45 € [1,77 €; 1,74 €]	3	88,35 €
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette	FORTECORTIN® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 07449967, FB: 123,07 €	112,43 € [1,77 €; 8,87 €]	1	112,43 €
<i>Summe Dexamethason</i>				200,78 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE® 3,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.643,25 €	1.516,34 € [1,77 €; 90,57 €; 34,57 €]	68	103.111,12 €
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX®) Infusionslösung	CAELYX® 2 mg/ml, 1 Durchstechflasche à 20 mg/10 ml, N1, PZN: 07683692, AVP: 752,38 €	698,87 € [1,77 €; 41,05 €; 10,69 €]	51	35.642,37 €
a: Die Kombination aus drei N1-Packungen mit 20 Tabletten à 8 mg und einer N3-Packung mit 100 Tabletten à 8 mg ist die für die GKV kostengünstigste Packungsgrößenkombination.				

Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich für Elotuzumab ein Verbrauch von 60 Packungen. Dies entspricht Arzneimittelkosten in Höhe von 112.546,80 €. Der Verbrauch und die Kosten für Lenalidomid ändern sich nicht. Für 28 mg Dexamethason ergibt sich ein Verbrauch von 1,05 Packungen, was 118,05 € entspricht. Für 40 mg Dexamethason ergibt sich ein Verbrauch von 1,1 Packungen, was 123,67 € entspricht.

Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt sich für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr ein Verbrauch von 4,2 Packungen, was 472,21 € entspricht. Bei Lenalidomid ergeben sich keine abweichenden Verbräuche und Kosten.

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 3-21 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.

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

Tabelle 3-21: 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: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (iv)	2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	26
		Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	26
		Prämedikation: Ranitidin (oral)	2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	26
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	26
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

	haben			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	-	-
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	-	-
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX®) Infusionslösung		Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	-	-

Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich abweichend zu Tabelle 3-21 für Elotuzumab 4 Anwendungen der Prämedikation in den ersten beiden Zyklen. In den darauffolgenden 11 Zyklen ergeben sich 2 Anwendungen der Prämedikation. Insgesamt ergeben sich für das erste Behandlungsjahr 30 anstatt 26 zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr²³.

Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason fallen weder im ersten noch im zweiten Behandlungsjahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachfolgend werden die zusätzlichen GKV-Leistungen näher ausgeführt, zunächst für das zu bewertende Arzneimittel, dann für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [1, 11, 12, 16, 17].

²³ Rechnung: 4 Anwendungen pro Zyklus in Zyklus 1 und 2 + 2 Anwendungen pro Zyklus in Zyklus 3 bis 13.

3.3.4.1 Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Behandlungsdauer

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 erwähnt, sollte gemäß Fachinformation die Behandlung von Elotuzumab „bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden“ [1]. Da in der Fachinformation von Elotuzumab damit keine klare maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Elotuzumab um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Daher entsteht auf das Jahr gesehen kein Verwurf. Folgerichtig wird dieses Vorgehen bei der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angewendet.

Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [18].

Gemäß dieser Definition und in Anlehnung an die Verfahren zu Afatinib (D-082) [19], Cabazitaxel (D-003) [20] und Obinutuzumab (D-120) [21] fällt für Elotuzumab lediglich die zu berücksichtigende Prämedikation an. Gemäß der Fachinformation zu Elotuzumab [1] sollen jedem Patienten vor jeder Infusion mit Elotuzumab 8 mg Dexamethason intravenös, ein H1-Blocker (Diphenhydramin 25–50 mg oral oder intravenös), ein H2-Blocker (Ranitidin 50 mg intravenös oder 150 mg oral) sowie Paracetamol (650–1000 mg oral) verabreicht werden.

Für Lenalidomid und Dexamethason fallen in Anlehnung an das Verfahren zu Pomalidomid (D-193) [14] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro ²⁴
Prämedikation: Dexamethason (iv)	1,7560 €
Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	1,2130 € - 1,8195 €
Prämedikation: Ranitidin (oral)	0,1738 €
Prämedikation: Paracetamol (oral)	0,3198 € (für 650 mg) - 0,2629 € (für 1.000 mg)

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

Tabelle 3-23: Prämedikation und Kosten pro Anwendung

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke laut Fachinformation Elotuzumab	Auf dem Markt erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Dosierung für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ²⁵
Dexamethason	8 mg intravenös	DEXA 8 mg Injekt Jenapharm®, 10 Ampullen, N3, PZN: 08704404, FB: 20,05 €	17,56 € [1,77 €; 0,72 €]	1 x 8 mg Ampulle	1,7560 €
Diphenhydramin	25-50 mg oral oder intravenös	Diphenhydramin-Hevert®, 100 Ampullen à 20 mg, PZN: 5960070, AVP: 65,43 €	60,65 € [1,77 €; 3,01 €]	2 – 3 x 20 mg Ampulle	1,2130 € - 1,8195 €
Ranitidin	50 mg intravenös oder 150 mg oral	RANIBETA® 150 mg Filmtabletten, 100 Stück, N3, PZN: 07280215, FB: 19,85 €	17,38 € [1,77 €; 0,70 €]	1 x 150 mg Tablette	0,1738 €

²⁴ Hier ungerundete Werte, damit die Zahlen in Tabelle 3-24 nachvollzogen werden können.

²⁵ Hier ungerundete Werte, damit die Zahlen in Tabelle 3-24 nachvollzogen werden können.

Paracetamol	650-1000 mg oral	Paracetamol STADA 500 mg, 50 Tabletten, N3 PZN: 08999345, FB: 12,55 €	10,66 € [1,77 €; 0,12 €]	1,5 x 500 mg Tablette	0,3198 €
		BEN-U-RON® 1.000 mg, 45 Tabletten, PZN: 03809541, FB: 13,82 €	11,83 € [1,77 €; 0,22 €]	1 x 1.000 mg Tablette	0,2629 €

Dexamethason

Eine Prämedikation mit Dexamethason ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Elotuzumab in der Fachinformation von Elotuzumab gefordert. Dabei ist eine Dosierung von 8 mg Dexamethason in einer intravenösen Darreichungsform angezeigt. Diese Wirkstärke kann mit den im deutschen Markt befindlichen und erstattungsfähigen Packungen abgebildet werden. Wie in Tabelle 3-23 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 8 mg Dexamethason herangezogen. Eine Ampulle à 8 mg verursacht Kosten in Höhe von 1,7560 € (Rechnung = 17,56 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung ist 1 Ampulle à 8 mg erforderlich. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 1,7560 € (Rechnung = 1,7560 € x 1 Ampulle).

Diphenhydramin

Die Fachinformation zu Elotuzumab schreibt ebenfalls eine Prämedikation mit einem H1-Blocker vor. Dabei schlägt die Fachinformation den Wirkstoff Diphenhydramin in den Wirkstärken 25–50 mg in oraler oder intravenöser Darreichung vor. Da die orale Darreichungsform nicht rezeptpflichtig ist und sich nicht in der OTC-Ausnahmeliste (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V [22]) befindet, wird auf die intervenöse Darreichung abgestellt. Des Weiteren ist keine Packung mit den geforderten Wirkstärken von 25–50 mg im deutschen Markt vorhanden. Analog an das Verfahren zu Ramucirumab (D-150) [23] und Pertuzumab (D-177) [24] wird für die Darstellung dieser Wirkstärken eine Packung mit 100 Ampullen à 20 mg herangezogen und Verwurf pro Anwendung berücksichtigt: Es ergeben sich 2 Ampullen (2 x 20 mg = 40 mg) pro Anwendung für die untere Spanne von 25 mg. Für die obere Spanne von 50 mg ergeben sich pro Anwendung 3 Ampullen (3 x 20 mg = 60 mg). Eine Ampulle à 20 mg kostet 0,6065 € (Rechnung = 60,65 € pro Packung / 100 Ampullen pro Packung). Folglich verursacht Diphenhydramin Kosten in Höhe von 1,2130 € - 1,8195 € pro Anwendung (Rechnung = 0,6065 € x 2 Ampullen bzw. 3 Ampullen).

Ranitidin

Ebenso ist ein H2-Blocker mit dem Wirkstoff Ranitidin in der Wirkstärke 50 mg in intravenöser oder 150 mg in oraler Darreichung in der Fachinformation zu Elotuzumab als Prämedikation gefordert. Beide Wirkstärken können mit den im deutschen Markt befindlichen und erstattungsfähigen Packungen abgebildet werden. Wie in Tabelle 3-23 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 100 Filmtabletten à 150 mg als (für die GKV) kostengünstigste Packung

herangezogen. Eine Filmtablette kostet 0,1738 € (Rechnung = 17,38 € pro Packung / 100 Filmtabletten pro Packung). Es wird 1 Tablette à 150 mg pro Anwendung verbraucht. Folglich verursacht Ranitidin Kosten in Höhe von 0,1738 € pro Anwendung (Rechnung = 0,1738 € x 1 Filmtablette).

Paracetamol

Paracetamol ist als Prämedikation in den Wirkstärken 650–1.000 mg pro Anwendung in der Fachinformation zu Elotuzumab gefordert. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und günstigste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen wird und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (D-135) [25] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt.

Für die Ermittlung der Kosten für die untere Spanne von 650 mg Paracetamol pro Anwendung ergibt sich die Problematik, dass diese Wirkstärke mit den auf dem deutschen Markt vorhandenen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar ist. Daher wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne die nächst höhere Dosis gewählt, die abgebildet werden kann²⁶. Wie in Tabelle 3-23 ersichtlich, werden 1,5 Tabletten der Wirkstärke 500 mg einer N3-Packung mit 50 Tabletten herangezogen, um 750 mg als nächst höhere Dosis zu 650 mg abzubilden. Eine Tablette mit der Wirkstärke 500 mg verursacht dabei Kosten in Höhe von 0,2132 € (Rechnung = 10,66 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung). Wie vorhin erwähnt, werden 1,5 Tabletten pro Anwendung für die untere Spanne verbraucht. Es entstehen folglich Kosten in Höhe von 0,3198 € pro Anwendung (Rechnung = 0,2132 € x 1,5 Tabletten à 500 mg). Für die obere Spanne von 1.000 mg pro Anwendung wird eine Packung mit 45 Tabletten à 1.000 mg Wirkstärke herangezogen. Eine Tabletten mit der Wirkstärke 1.000 mg kostet 0,2629 € (Rechnung = 11,83 € pro Packung / 45 Tabletten pro Packung). Für die obere Spanne wird 1 Tablette mit 1.000 mg pro Anwendung verwendet. Folglich kostet eine Anwendung 0,2629 € (Rechnung = 0,2629 € x 1 Tablette à 1.000 mg).

²⁶ Es wird nicht auf die nächst niedrigere Dosis abgestellt, da aus der Fachinformation zu Elotuzumab nicht ersichtlich wird, ob eine niedrigere Dosierung als Prämedikation für die Vermeidung von Infusionsreaktionen ausreichend ist.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-23 genannten Präparate wurden aus dem ABDA-Artikelstamm (Online-Version 15.05.2016) entnommen. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 15.05.2016. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden sofern zutreffend zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte; 6 % für festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (6 % + 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete Originalpackungen (keine Importe oder Krankenhauspackungen) in den verschiedenen Wirkstärken-Darreichungsformen-Kombinationen jeweils in der für die GKV kostengünstigsten Packungsgrößenkombination gewählt. Mit den angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zudem werden in Anlehnung an bisherige Verfahren (z. B. Aflibercept D-058 [15], Pertuzumab D-057 [8]) bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag und ein Abschlag in Höhe von 10 % des Herstellerabgabepreises nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

3.3.4.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [18].

Für die Bestimmung der zusätzlichen GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden die Fachinformationen von Bortezomib [12], Lenalidomid [11], Dexamethason [16] und pegyliertem, liposomalen Doxorubicin [17] herangezogen.

Keine der Fachinformationen beschreibt zusätzliche GKV-Leistungen entsprechend der Vorgaben der AM-NutzenV, die mit der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels anfallen. Somit sind keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in der Darstellung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Dies entspricht dem Vorgehen im Beschluss zu Pomalidomid (D-193) [14] (bzgl. Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason), sowie dem Vorgehen im Beschluss zu Trastuzumab Emtansin (D-084) [6] und Eribulin (D-125) [26] (bzgl. pegyliertem, liposomalen Doxorubicin).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (iv)	45,66 €	240.583,00 € - 274.143,00 €
		Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	31,54 € - 47,31 €	166.184,00 € - 284.049,00 €
		Prämedikation: Ranitidin (oral)	4,52 €	23.816,00 € - 27.138,00 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	8,31 € (für 650 mg) - 6,84 € (für 1.000 mg)	43.785,00 € - 41.067,00 €
		<u>Summe</u>	90,03 € - 104,33 €	474.368,00 € - 626.397,00 €
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib				
Bortezomib (VELCADE®)	Multiples Myelom bei	Es fallen keine zusätzlichen	-	-

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	GKV-Leistungen an		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin				
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX®) Infusionslösung		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Die Kosten in der Spalte „Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro“ ergeben sich aus der Anzahl der Anwendungen pro Jahr (siehe Tabelle 3-21 Spalte „Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr“) multipliziert mit den „Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ in Tabelle 3-23. Zum Beispiel ergeben sich die 45,66 € aus der folgenden Rechnung = 26 Anwendungen pro Jahr x 1,7560 € pro Anwendung.

Da im ersten Behandlungsjahr für Elotuzumab 30 Anwendungen für die Prämedikation anfallen, ergeben sich abweichend zu Tabelle 3-24 Kosten für die Prämedikation in Höhe von 130,57 € - 160,39 € pro Patient und Jahr.

3.3.4.3 Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA (z.B. Siltuximab (D-119) [27], Radium-223-dichlorid (D-094) [28], Trastuzumab Emtansin (D-084) [6]) werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert.

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an [6, 27, 28]:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.“

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde zum 01.01.2015 geändert [29, 30]. Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € bzw. 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26).

Tabelle 3-25: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €

Tabelle 3-26: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteraler Zubereitung

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	71,00 €	2	13	1.846,00 €	9.726.574,00 € - 11.083.384,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib					
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	81,00€	4	8	2.592,00€	13.657.248,00 € - 15.562.368,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason					
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	81,00€	4	8	2.592,00 €	13.657.248,00 € - 15.562.368,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin					
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	81,00€	4	17	5.508,00 €	29.021.652,00 € - 33.070.032,00 €
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX®) Infusionslösung	81,00€	1	17	1.377,00 €	7.255.413,00 € - 8.267.508,00 €

Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Anwendung multipliziert mit der Anzahl an Anwendungen pro Jahr (Anzahl pro Zyklus x Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr), d. h. 71,00 € x 2 x 13 = 1.846,00 €.

Da im erstem Behandlungsjahr für Elotuzumab 30 Behandlungstage anfallen, ergeben sich sonstige Leistungen in Höhe von 2.130,00 € pro Patient pro Jahr.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) 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 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason			
Elotuzumab ^b (EMPLICITI [®]) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	97.630,59 € - 97.644,89 € ^c	514.415.579 € - 586.259.920 €
Lenalidomid (REVLIMID [®]) Hartkapsel		96.968,95 €	510.929.398 € - 582.201.576 €
Dexamethason (28 mg) (FORTECORTIN [®]) Tablette		102,31 €	539.071 € - 614.269 €
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN [®]) Tablette		146,16 €	770.117 € - 877.545 €

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid + Dexamethason			
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	96.968,95 €	510.929.398 € - 582.201.576 €
Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		292,32 €	1.540.234 € - 1.755.089 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib			
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	48.522,88 €	255.667.055 € - 291.331.372 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + Dexamethason			
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	48.522,88 €	255.667.055 € - 291.331.372 €
Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN®) Tablette		200,78 €	1.057.910 € - 1.205.483 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin			
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapien erhalten haben	103.111,12 €	543.292.491 € - 619.079.165 €
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX®) Infusionslösung		35.642,37 €	187.799.648 € - 213.996.790 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>c: Die Spanne der Jahrestherapiekosten von Elotuzumab resultiert aus der Kostenspanne der Prämedikation.</p>			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich aus der Addition der Spalte „Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr“ und „Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr“. Die Angaben in den beiden eben genannten Spalten wurden der Tabelle 3-20 und Tabelle 3-24 entnommen.

Da sich für Elotuzumab im ersten Behandlungsjahr andere Therapietage ergeben, zieht dies Änderungen in den Jahrestherapiekosten mit sich. Im ersten Behandlungsjahr betragen die Arzneimittelkosten 112.546,80 € und die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 130,57 € - 160,39 €. Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 112.677,37 € - 112.707,19 € pro Patient pro Jahr.

Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergeben sich für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr Kosten in Höhe von 472,21 €. Bei Lenalidomid ergeben sich im ersten Therapiejahr keine abweichenden Kosten.

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich aus der Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Zielpopulation siehe Tabelle 3-6).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In den letzten Jahren wurden neue Therapieoptionen für das Multiple Myelom entwickelt, die die bereits vorhandenen Optionen sowohl bei neu diagnostizierten als auch bei Patienten die einen Rückfall erlitten haben, ergänzen. Neben Elotuzumab befinden sich seit kurzem zwei weitere Substanzen zur Therapie des Multiplen Myeloms neu auf dem Markt (Panobinostat, Carfilzomib), mit weiteren Substanzen ist noch dieses Jahr zu rechnen.

Bei vorbehandelten Patienten stellt die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason die überwiegend eingesetzte Therapieoption dar (vgl. Abschnitt 3.2.1.7). Datenerhebungen (z.B. O.I.s) zeigen, dass der Anteil dieser Kombination in der zweiten Linie am höchsten ist und mit jeder weiteren Therapielinie abnimmt (vgl. Abschnitt 3.2.4.5). Die seit 2015 auch in der Therapie des neu-diagnostizierten Multiplen Myeloms geltende Zulassung von Lenalidomid wird zu einer Verlagerung der Versorgungsanteile führen. Der vermehrte Gebrauch bei therapienaiven Patienten wird die Möglichkeit des Einsatzes von Lenalidomid/Dexamethason in weiteren Linien beschränken, auch wenn eine erneute Gabe nach einem Rückfall nicht ausgeschlossen ist. Dies wird patientenindividuell abhängen von der Dauer des Ansprechens bei der erstmaligen Gabe, den Nebenwirkungen und der Konstitution und Präferenz des Patienten bei der Therapieentscheidung. Belastbare Annahmen zu dieser Entwicklung gibt es derzeit nicht.

Mit Elotuzumab steht für Patienten im Anwendungsgebiet nun erstmalig ein monoklonaler Antikörper zur Verfügung, der als zusätzliche Option bei vorbehandelten Patienten eingesetzt werden kann. Elotuzumab kann ausschließlich in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason angewandt werden. Der Einsatz von Elotuzumab begründet sich auf den Vorteil beim Gesamtüberleben, den positiven Daten zum progressionsfreien Überleben und der Verträglichkeit. Bezüglich des zukünftigen Versorgungsanteils ist zu berücksichtigen, dass für den Einsatz von Elotuzumab die generelle Eignung des Patienten für die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason und das Ansprechen auf die Vortherapie(n) eine Rolle spielen, aber auch die Verfügbarkeit weiterer Substanzen und somit Alternativen im Anwendungsgebiet. Auch beeinflussen die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung den Einsatz von Elotuzumab. Zu diesen Aspekten liegen derzeit keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben.

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil von Elotuzumab dargestellt:

a) Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird keine Therapie mit Elotuzumab erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation.
- Entscheidung des Patienten gegen die regelmäßige Infusionsgabe bzw. gegen eine weitere aktive Substanz neben Lenalidomid und Dexamethason.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

b) Kontraindikationen

In der Fachinformation von Elotuzumab ist als Kontraindikation „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben [1]. Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Elotuzumab erhalten können. Jedoch ist zu beachten, dass die Fachinformation darauf hinweist, dass die Fachinformationen der in Kombination mit Elotuzumab eingesetzten Arzneimittel ebenfalls beachtet werden müssen. Dieser Aspekt wurde bereits in der Ableitung der Zielpopulation dahingehend berücksichtigt, dass nur die Patienten, die Lenalidomid/Dexamethason erhalten, auch für Elotuzumab in Frage kommen können.

c) Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Elotuzumab konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudie gewonnen werden. Demnach brachen in beiden Behandlungsgruppen rund 30% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Datenschnitt Oktober 2015) [31].

d) Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit Multiplem Myelom findet sowohl bei niedergelassenen Hämatologen/Onkologen als auch bei Hämatologen/Onkologen in Krankenhäusern statt [32]. Hier wiederum liegt sowohl stationäre Versorgung von Multiple Myelom Patienten vor, besonders im Zusammenhang mit Stammzelltransplantationen, als auch Versorgung in ambulanten Strukturen. Elotuzumab erhielt 2016 erstmalig einen NUB-Status (Status 4), der die Verhandlung eines Zusatzgelts in Einzelfällen erlaubt [33]. Insofern ist davon auszugehen, dass Patienten vereinzelt stationär mit Elotuzumab behandelt werden. Insgesamt betrachtet liegen keine Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet von Elotuzumab vor, so dass es derzeit nicht möglich ist, nach den Versorgungsbereichen ambulant und stationär zu differenzieren.

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

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen und neuen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Elotuzumab derzeit nicht möglich. Für ein neues, noch nicht etabliertes Präparat wird in realistischer Schätzung in den ersten Jahren oftmals ein niedrigerer Marktanteil als der der derzeitigen etablierten Arzneimittel erreicht. Der tatsächliche Einsatz von Elotuzumab bei vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

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.

Für die Annahme einer maximalen Behandlungsdauer von 365 Tagen wurde beim zu bewertenden Arzneimittel und seinen Kombinationspartnern den formalen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA gefolgt. Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, Quellen zu Behandlungsmodus und –dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch, zusätzliche GKV-Leistungen und Kosten

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde aus den Angaben der Fachinformation zu Elotuzumab [1] ermittelt.

Für die Behandlungsdauer und den durchschnittlichen Jahresverbrauch für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib (als Monotherapie), Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wurden auf die Fachinformationen zu Lenalidomid [11] und Bortezomib [12] abgestellt.

Der Preis für Elotuzumab beruht auf dem festgesetzten Herstellerabgabepreis bzw. Listenpreis zur Markteinführung. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Preise für die Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2016) entnommen.

Die Preise für Lenalidomid und Bortezomib sowie für Dexamethason und pegyliertes, liposomales Doxorubicin wurden ebenfalls der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2016) entnommen.

Für die Identifizierung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurde auf die Fachinformation von Elotuzumab [1], Lenalidomid [11] und Bortezomib [12] abgestellt.

Die Informationen zu den sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [30] entnommen und entsprechen dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschuss in anderen Nutzenbewertungen [6, 27, 28].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

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. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/ 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Takeda (2014): ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 28.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Pharma R (2014): Kadcyła® 100 mg/ 160 mg; Fachinformation. Stand: 10/2014 [Zugriff: 28.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 - Brentuximabvedotin, vom 16. Mai 2013. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2313/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab_TrG.pdf.
5. 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 - Trastuzumab Emtansin, vom 19. Juni 2014. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 – Trastuzumab Emtansin, vom 19. Juni 2014. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 – Pertuzumab, vom 01. Oktober 2013. [Zugriff: 23.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 - Pertuzumab, vom 1. Oktober 2013. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 – Belatacept, vom 5. Juli 2012. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1524/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 - Belatacept, vom 5. Juli 2012. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1978/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_TrG.pdf.
11. Celgene (2015): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Janssen (2015): VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Statistisches Bundesamt (2014): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid, vom 17.03.2016. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 - Aflibercept, vom 15. August 2013. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf.
16. Merck (2013): Fortecortin® 0,5 mg/2 mg/4 mg/8 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Janssen (2015): Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 - Nintedanib, vom 18. Juni 2015. [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 – Afatinib, vom 8. Mai 2014. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf.

20. Bundesanzeiger (2012): Bundesministerium für Gesundheit - Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cabazitaxel, vom 29. März 2012. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Obinutuzumab, vom 5. Februar 2015. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen - Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). [Zugriff: 24.11.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Ramucirumab, vom 16. Juli 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet), vom 18. Februar 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2498/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Idelalisib, vom 19. März 2015. [Zugriff: 12.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Eribulin (neues Anwendungsgebiet), vom 22. Januar 2015. [Zugriff: 27.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 – Siltuximab, vom 4. Dezember 2014. [Zugriff:

- 22.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 – Radium-223-dichlorid, vom 19. Juni 2014. [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf.
29. GKV-Spitzenverband, DAV (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
30. GKV-Spitzenverband, DAV (2015): Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 01. Oktober 2015. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
31. Bristol-Myers Squibb (2015): Elotuzumab Addendum 01 Clinical Study Report for Study CA204004; A Phase 3, Randomized, Open With Or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Report Date 02.12.2015.
32. Oncology Information Service (O.I.s) (2015): Therapy Monitor Multiple Myeloma - Health Care Structure Analysis Germany Q1 2015.
33. InEK (2016): Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2016: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.g-drg.de/cms/content/download/6093/46662/version/5/file/Aufstellung-Information_NUB_2016_160127.pdf.

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 folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Elotuzumab sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt.

Prämedikation um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen

Die Patienten müssen 45-90 Minuten vor der Empliciti-Infusion folgende Prämedikation erhalten:

- Dexamethason 8 mg intravenös
- H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum
- H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg intravenös oder 150 mg oral) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum
- Paracetamol (650-1000 mg oral)

Management von Infusionsreaktionen

Wenn eine Infusionsreaktion mit einem Grad ≥ 2 während der Empliciti-Verabreichung auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome auf Grad ≤ 1 sollte die Empliciti-Therapie mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min wieder aufgenommen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann, sofern toleriert, sukzessive um 0,5 ml/min alle 30 Minuten erhöht werden bis zu der Infusionsgeschwindigkeit, bei welcher die Reaktion aufgetreten ist. Wenn die Infusionsreaktion nicht erneut auftritt, kann eine weitere Infusionsgeschwindigkeitserhöhung durchgeführt werden.

Bei Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion beobachtet wurde, sollten die Vitalparameter alle 30 Minuten für 2 Stunden lang nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Falls Infusionsreaktionen erneut auftreten, muss die Empliciti-Infusion gestoppt werden und darf an diesem Tag nicht erneut begonnen werden. Sehr schwerwiegende Infusionsreaktionen (\geq Grad 3) können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern.

Aufschieben einer Dosis, Unterbrechung oder Abbruch

Falls die Dosierung eines Medikaments des Behandlungsregimes aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wurde, kann die Behandlung mit den anderen Medikamenten des Behandlungsregimes wie geplant fortgeführt werden. Falls jedoch die orale oder intravenöse Gabe von Dexamethason aufgeschoben oder abgebrochen wurde, sollte für die Verabreichung von Empliciti eine klinische Beurteilung herangezogen werden (z. B. Risiko einer Hypersensibilität)

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Empliciti bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation Multiples Myelom.

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung von Elotuzumab bei Patienten über 65 Jahre erforderlich. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Empliciti bei Patienten \geq 85 Jahre sind sehr limitiert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit leichter ($\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min}$), mäßiger ($\text{CrCl} = 30 - 59 \text{ ml/min}$) und schwerer ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) Niereninsuffizienz oder einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Gesamtbilirubin [TB] \leq obere Normgrenze [ULN] und AST $>$ ULN oder TB $<$ 1 bis 1,5fache von ULN und beliebige AST) erforderlich. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (TB $>$ 1,5 bis 3fache von ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (TB $>$ 3fache von ULN und beliebige AST) vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss als intravenöse Infusion mit einer anfänglichen Infusionsrate von 0,5 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn beachtet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, welche Elotuzumab erhalten haben, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet.

Die Prämedikation bestehend aus Dexamethason, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika und Paracetamol muss vor der Empliciti-Infusion verabreicht werden. Die Anzahl der infusionsbedingten Reaktionen war deutlich höher bei Patienten, welche keine Prämedikation erhalten haben.

Falls eines der Infusionsreaktionssymptome \geq Grad 2 erreicht, muss die Empliciti-Infusion unterbrochen und adäquate medizinische sowie weitere unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Die Vitalparameter sollten alle 30 Minuten für 2 Stunden nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist (Symptome \leq Grad 1), kann Empliciti mit der initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min erneut gestartet werden. Wenn die Symptome nicht wieder auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit sukzessive alle 30 Minuten bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min erhöht werden.

Sehr schwerwiegende Infusionsreaktionen können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern. Patienten mit leichten oder mäßigen Infusionsreaktionen können Empliciti mit einer reduzierten Infusionsgeschwindigkeit und strenger Überwachung erhalten.

Anwendungsbedingungen der Arzneimittel, welche mit Empliciti verwendet werden

Empliciti wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt, daher sind die Anwendungsbedingungen dieser Produkte übertragbar auf die Kombinationstherapie. Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden.

Infektionen

In klinischen Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom war die Inzidenz aller Infektionen, einschließlich Pneumonie, bei den mit Empliciti behandelten Patienten höher. Patienten sollten überwacht und Infektionen mit entsprechender Behandlung therapiert werden.

Zusätzliche primäre Malignitäten (SPMs)

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, welche die Behandlung mit Empliciti kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason mit der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (Studie 1) verglichen hat, war die Inzidenz von SPMs, speziell solider Tumore und Nicht-Melanom Hautkrebs in den mit Empliciti behandelten Patienten höher. SPMs werden bekannter Weise mit einer Lenalidomid-Exposition in Zusammenhang gebracht. Diese war bei Patienten, die mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, länger als im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason. Die Anzahl der hämatologischen Malignitäten war in beiden Behandlungsarmen gleich. Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung von SPMs überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Empliciti ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P-450-Enzymen (CYPs) oder anderen Arzneimittel metabolisierenden Enzymen abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Empliciti durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Empliciti kann mittels Serumelektrophorese (SPEP) und Serum-Immunfixations-Assays bei Patienten mit Multiplem Myelom nachgewiesen werden und dadurch die Beurteilung der Ansprechrate beeinflussen. Elotuzumab im Serum des Patienten könnte einen kleinen Peak in der frühen Gamma-Region auf dem Chromatogramm der SPEP erzeugen, der dem IgG-kappa bei der Serum-Immunfixation entspricht. Diese Überlagerung kann die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens bzw. eines Rezidivs nach vorherigem vollständigem Ansprechen bei Patienten mit IgG-kappa-Myelomprotein beeinflussen. Falls zusätzliche Peaks bei der Serum-Immunfixation festgestellt werden, sollte die Möglichkeit einer biklonalen Gammopathie ausgeschlossen werden.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Empliciti darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Elotuzumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Falls die Partnerin im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet oder schwanger sein sollte, müssen männliche Patienten während der Behandlung und für einen Zeitraum von 180 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Elotuzumab während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. Elotuzumab wird in Kombination mit Lenalidomid angewendet, welches während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Es liegen keine Daten zu tierexperimentellen Reproduktionsstudien vor, da es kein adäquates Tiermodell gibt. Empliciti sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Elotuzumab.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Medikamente müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden. Wenn Empliciti mit Lenalidomid eingesetzt wird, besteht im Zusammenhang mit dieser Substanz das Risiko einer fetalen Schädigung, einschließlich schwerer lebensbedrohlicher Geburtsfehler. Daher ist es notwendig entsprechende Maßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft zu verhindern, wie Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests. Lenalidomid ist im Blut und Sperma der Patienten, welche mit diesem Medikament behandelt werden, nachweisbar. Bitte informieren Sie sich über Empfängnisverhütungsmaßnahmen, Übergang in Spermien und zusätzliche Informationen in der entsprechenden Fachinformation. Patienten, die Empliciti in Kombination mit Lenalidomid erhalten, sollten die für Lenalidomid vorgeschriebenen Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen.

Stillzeit

Es ist unwahrscheinlich, dass Elotuzumab in die Muttermilch übergeht. Elotuzumab wird in Kombination mit Lenalidomid angewendet und aufgrund der Anwendung von Lenalidomid sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Elotuzumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Elotuzumab auf die männliche oder weibliche Fertilität nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der berichteten Nebenwirkungen ist es unwahrscheinlich, dass Empliciti die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Patienten, bei denen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, sollte, bis die Symptome abgeklungen sind, davon abgeraten werden Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen.

Überdosierung

Es wurde von einem Patienten berichtet, der mit 23,3 mg/kg Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason überdosiert wurde. Dieser Patient hatte keine Symptome, benötigte keine Behandlung der Überdosierung und konnte die Elotuzumab-Therapie fortsetzen.

In klinischen Studien wurden ungefähr 78 Patienten ausgewertet, die 20 mg/kg Elotuzumab ohne erkennbare toxische Wirkung erhalten hatten.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Zudem sollte eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Berechnung der Dosis

Berechnen Sie die Dosis (mg) und Anzahl der benötigten Durchstechflaschen für die Dosierung von 10 mg/kg anhand des Körpergewichts des Patienten. Möglicherweise wird mehr als eine Empliciti-Durchstechflasche benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Elotuzumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x 10.

Zubereitung der Infusion

Rekonstituieren Sie jede Empliciti-Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einer Spritze adäquater Größe und Kanüle (18 Gauge oder kleiner). Während Sie das Wasser für Injektionszwecke einfüllen, kann ein leichter Gegendruck zu spüren sein, was als normal zu betrachten ist.

- Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht und mischen Sie die Lösung, indem Sie die Durchstechflasche kreisförmig schwenken, um den lyophilisierten Kuchen zu lösen. Anschließend drehen Sie die Durchstechflasche einige Male auf den Kopf, um evtl. vorhandene Pulverreste vom oberen Teil der Durchstechflasche oder des Stopfens zu lösen. Vermeiden Sie schnelle Bewegungen, nicht schütteln. Das lyophilisierte Pulver sollte sich in weniger als 10 Minuten auflösen.
- Nachdem sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben, sollte die rekonstituierte Lösung noch 5 bis 10 Minuten stehen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis blassgelb und klar bis stark opaleszierend. Empliciti sollte vor der Verwendung visuell auf Schwebstoffteilchen und Verfärbung überprüft werden. Verwerfen Sie die Lösung, wenn Sie Schwebstoffteilchen oder eine Verfärbung wahrnehmen.
- Nach der Rekonstitution entnehmen Sie das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus jeder Durchstechflasche bis zu einem maximalen Volumen von 16 ml aus der 400-mg-Durchstechflasche und maximal 12 ml aus der 300-mg-Durchstechflasche. Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung entweder mit 230 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder mit 230 ml 5% Glukose-Lösung für Injektionszwecke in einen Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Infusionsbeutel. Unabhängig von der zu verabreichenden Empliciti-Dosis sollte das Volumen der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder der 5% Glukose-Lösung für Injektionszwecke so angepasst werden, dass es 5 ml/kg des Körpergewichtes des Patienten nicht übersteigt.

Anwendung

Die gesamte Empliciti-Infusion sollte über ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2-1,2 µm) mittels automatischer Infusionspumpe verabreicht werden.

Die Empliciti-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC- und Polyolefin-Behältnissen
- PVC-Infusionssets
- Polyethersulfon- und Nylon-In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm.

Empliciti sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min gestartet werden. Falls die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Die Empliciti-Infusion sollte unverzüglich verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sowohl die rekonstituierte als auch die verdünnte Lösung nicht einfrieren. Die Infusionslösung kann maximal 8 Stunden von den insgesamt 24 Stunden bei 20°C - 25°C und Raumlicht aufbewahrt werden. Diese Zeitspanne von 8 Stunden sollte die Zeitdauer für die Infusion des Arzneimittels mit beinhalten.

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ [2] wird auf den Abschnitt 4.2 der Fachinformation [1] verwiesen, in dem festgelegt ist, dass die Behandlung mit Elotuzumab von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden sollte, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Der European Public Assessment Report (EPAR) von Elotuzumab enthält keinen Anhang IV [2, 3]; es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

In der im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlichten Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [3].

- Als wichtige identifizierte Risiken werden Infusionsreaktionen, Infektionen und sekundäre Neoplasien genannt.
- Als wichtige potentielle Risiken werden Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen identifiziert.
- In der Rubrik fehlender Informationen wird die Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Patienten asiatischer Herkunft aufgeführt.

Als Aktivitäten bzgl. der Sicherheitsbedenken werden ausschließlich routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen in Form der Gebrauchs- und Fachinformationen sowie weiterer Sicherheitsdaten nach Marktzulassung genannt (vgl. Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
<p>Infusionsreaktion</p> <p>Infektionen</p> <p>Sekundäre Neoplasien</p>	<p>Warnungen in der Fachinformation vor den Risiken der Infusionsreaktion, Infektionen und sekundären Neoplasien.</p> <p>Die Prämedikation zur Vermeidung einer Infusionsreaktion ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 wie folgt beschrieben:</p> <p>Die Patienten müssen vor Beginn der Elotuzumab Infusion eine Prämedikation, bestehend aus Dexamethason, H1- und H2- Blockern sowie Paracetamol erhalten.</p> <p>Die folgende Prämedikation muss 45-90 Minuten vor Beginn der Elotuzumab-Infusion verabreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexamethason 8mg intravenös - H1 Blocker: Diphenhydramine (25-50mg einmal täglich oral oder intravenös) oder ein äquivalenter H1 Blocker - H2 Blocker: Ranitidine (50mg intravenös oder 150mg oral) oder ein äquivalenter H2 Blocker - Paracetamol (650-1000mg oral) 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktion	Nicht zutreffend	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung	Nicht zutreffend	Keine
Sicherheit bei Patienten asiatischer Herkunft	Weitere Daten zur Sicherheit der Verabreichung von Elotuzumab bei Patienten asiatischer Herkunft werden nach der Marktzulassung erwartet.	Keine

Die Zusammenfassung des EU-RMP im EPAR enthält zudem eine Übersicht der nach der Zulassung geplanten Studien („post-authorisation development plan“). Darin wird die z.Z. laufende Studie CA204-006 (ELOQUENT 1) genannt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elotuzumab bei unbehandelten Myelom-Patienten untersucht. Aus einer Sub-Studie der ELOQUENT 1 sollen Informationen zum Einfluss der Anzahl der Baseline NK-Zellen auf das Ansprechen der Therapie mit Elotuzumab an die European Medicines Agency (EMA) übermittelt werden. Vorgesehen dafür ist das 2. Quartal 2017.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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 ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1] und der EPAR [3].

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. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/ 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. EMA (2016): Empliciti: EPAR - Produktinformation. Stand: 05/2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf.
3. EMA (2016): Empliciti: EPAR - Public assessment report. Stand: 28.01.2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human_med_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.