

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pomalidomid (IMNOVID®)

Celgene GmbH

Modul 3 A

IMNOVID® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	109
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	140
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	154
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	156
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	157
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	159
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	159
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	164
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	164
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	167
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	178
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	179
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	179
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	180
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	182

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnosekriterien für das Multiple Myelom nach IMWG, Stand 2014	18
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung (R-ISS) des Multiplen Myeloms nach IMWG, Stand 2015....	19
Tabelle 3-3: Prognose des Multiplen Myeloms in den einzelnen Krankheitsstadien nach IMWG, Stand 2005 und 2015	19
Tabelle 3-4: Kriterien für Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv nach IMWG, Stand 2016.....	21
Tabelle 3-5: Zu berücksichtigende Faktoren bei der Wahl der Therapie des Multiplen Myeloms in der Rezidivsituation gemäß IMWG, Stand 2016	24
Tabelle 3-6: Anzahl und Anteile Lenalidomid-vorbehandelter bzw. -refraktärer Myelom-Patienten in aktuellen klinischen Phase III-Studien im frühen Rezidiv – ITT-Population.....	30
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz für das Multiple Myelom im Jahr 2014 gemäß RKI-Bericht.....	34
Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz für das Multiple Myelom im Jahr 2018 gemäß RKI-Bericht	36
Tabelle 3-9: Inzidenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2009-2014 gemäß ZfKD und daraus berechnete mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz des Multiplen Myeloms.....	37
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2019-2024	38
Tabelle 3-11: 5-Jahresprävalenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2009-2014 gemäß ZfKD und mittlere jährliche Steigerungsrate der 5-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms.....	39
Tabelle 3-12: Prognostizierte Änderung der Prävalenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2019-2024	39
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-14: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1)	42
Tabelle 3-15: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 2).....	43
Tabelle 3-16: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 3).....	44
Tabelle 3-17: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 4).....	45
Tabelle 3-18: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 5).....	46
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-21: Dexamethason-Behandlungstage pro Zyklus gemäß G-BA für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.....	68

Tabelle 3-22: Dexamethason-Behandlungstage pro Zyklus gemäß G-BA für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	70
Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	99
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	110
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	121
Tabelle 3-28: 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).....	125
Tabelle 3-29: Übersicht über sonstige notwendige GKV-Leistungen	139
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	141
Tabelle 3-31: Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen	166
Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	167
Tabelle 3-33: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung.	173
Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	181

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapie des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms gemäß ESMO, Stand 2017	26
Abbildung 3-2: Therapie des Multiplen Myeloms im Rezidiv oder bei Refraktärität gemäß DGHO, Stand 2018	27
Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland in den Jahren 2013-2014 gemäß RKI-Bericht	33
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht für ICD-10-Code C90 in Deutschland in den Jahren 2013-2014 gemäß RKI-Bericht	35
Abbildung 3-5: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis B (Virus) core Antigen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
CRAB	Calcium, Renal, Anemia, Bone
CYP1A	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A
d	Tag (Day)
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
del(17p)	Deletion 17p
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DRd	Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason
DVd	Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
e. g.	Zum Beispiel (Exempli gratia)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMD	Extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease)
EPAR	European Public Assessment Report
ERd	Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et alii

Abkürzung	Bedeutung
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
e.V.	Eingetragener Verein
EVd	Elotuzumab+Bortezomib+Dexamethason
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (Hour)
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B (Virus) surface Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HEK293-Zellen	Humane embryonale Nierenzellen (Human Embryonic Kidney Cells)
HKP	Hartkapsel
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
iFISH	Interphase Fluorescence in Situ Hybridization
IFK	Infusionslösungskonzentrat
Ig	Immunglobulin
ILO	Injektionslösung
IMiD [®]	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRd	Ixazomib+Lenalidomid+Dexamethason
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
i. v.	Intravenös

Abkürzung	Bedeutung
KCd	Carfilzomib+Cyclophosphamid+Dexamethason
Kd	Carfilzomib+Dexamethason
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MHC	Major Histocompatibility Complex
mI.E.	Milli-Internationale Einheiten
min	Minute
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MP	Melphalan+Prednison
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
NVI	Nationale VerordnungsInformation
O	Oral
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	Parenteral
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PanoVd	Panobinostat+Bortezomib+Dexamethason
PCd	Pomalidomid+Cyclophosphamid+Dexamethason
Pck	Packung
Pd	Pomalidomid+Dexamethason
P-gp	P-Glykoprotein

Abkürzung	Bedeutung
PIF	Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
PIJ	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
PIK	Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates
PK	Pharmakokinetik
PKV	Private Krankenversicherung
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVd	Pomalidomid+Bortezomib+Dexamethason
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RCd	Lenalidomid+Cyclophosphamid+Dexamethason
Rd	Lenalidomid+Dexamethason
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, Magnetic resonance imaging
SMM	Schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma)
sog.	Sogenannt
SPM	Sekundäres Primärmalignom
St.	Stück
t	Translokation
TAB	Tablette
Th17-Zelle	T-Helferzelle vom Typ 17
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V	Version
VCD	Bortezomib+Cyclophosphamid+Dexamethason
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VDoxo	Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin

Abkürzung	Bedeutung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben (Celgene Europe B.V. 2019). Der medizinische Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der relevanten Zulassungsstudie MM-007 gegenüber der Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) dargestellt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (VDoxo)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd)
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)

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).

Zum neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid fand am 26.02.2018 unter der Vorgangsnummer 2017-B-290 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) mit dem G-BA statt (G-BA 2018).

In dem Beratungsgespräch vom 26.02.2018 hat der G-BA folgende zVT für das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (VDoxo)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd)
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)

Der zVT-Festlegung des G-BA wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann der Zusatznutzen gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden. Die in der relevanten Zulassungsstudie MM-007 verwendete Vergleichstherapie, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, welche im vorliegenden Dossier zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens verwendet wird, ist eine der gleichermaßen zweckmäßigen Alternativen der vom G-BA benannten zVT im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid. Durch die herangezogene Studie MM-007 wird somit die festgelegte zVT adäquat abgebildet.

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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zur zVT wurden der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch für das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid vom 26.02.2018 mit der Vorgangsnummer 2017-B-290 entnommen (G-BA 2018).

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. Celgene Europe B.V. 2019. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID[®] Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-290 Pomalidomid.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Multiple Myelom ist eine maligne, lymphoproliferative Erkrankung, die durch eine Vermehrung monoklonaler, entarteter Plasmazellen gekennzeichnet ist. Klonale Plasmazellen akkumulieren im Knochenmark und zerstören dadurch die gesunde Hämatopoese. Meist produzieren und sezernieren sie funktionslose, monoklonale Immunglobuline (M-Proteine, Paraproteine) (Abedinpour et al. 2017).

Grundlage der Entstehung eines Multiplen Myeloms scheinen Veränderungen im B-Zell-Genom zu sein, insbesondere die Translokation anti-apoptotischer und/oder proliferationsfördernder Gene an die Promotorregion der Immunglobulingene (Schmidmaier et al. 2017). Die genetischen Veränderungen, die die maligne Myelomzelle von physiologischen B- oder Plasmazellen unterscheiden, sind jedoch komplex, sodass bislang keine für sich allein ursächliche Mutation identifiziert werden konnte. Faktoren, die möglicherweise für die Entstehung eines Multiplen Myeloms prädisponieren, sind u. a. chronische Antigenstimulation des Immunsystems (Lupus erythematodes), bestimmte hämatologische Erkrankungen (perniziöse Anämie), Übergewicht und Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung. Aber auch Schadstoffe wie Insektizide/Pestizide und bestimmte Chemikalien (u. a. aromatische Kohlenwasserstoffe) wurden als Risikofaktoren beschrieben, nicht jedoch Zigaretten- und Alkoholkonsum. Weitere diskutierte, möglicherweise ursächliche Faktoren sind Viren und familiäre Faktoren (Lamerz 2017). Die Ethnizität scheint ebenfalls eine bedeutende Rolle zu spielen. Bei Afroamerikanern in den USA ist die Inzidenz etwa doppelt so hoch wie bei der kaukasischen Bevölkerung (DGHO 2018).

Das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken steigt mit dem Alter. Die höchste Inzidenzrate wird in der achten Lebensdekade erreicht, wohingegen Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten sind (Lamerz 2017, RKI und GEKID 2017). Darüber hinaus erkranken Männer häufiger am Multiplen Myelom als Frauen, wie sich in Statistiken unabhängig vom Alter abzeichnet (Lamerz 2017, RKI und GEKID 2017).

Das Multiple Myelom durchläuft einen mehrstufigen Entwicklungsprozess (Schmidmaier et al. 2017). Dem symptomatischen Multiplen Myelom geht gemeinhin eine asymptomatische Erkrankungsphase voraus, die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) (Horny et al. 2017). Hieran schließt sich die Phase des schwelenden Multiplen Myeloms bzw. SMM (Smouldering Multiple Myeloma) an, in der die Erkrankung bereits als Myelom eingestuft wird, aber noch keine Symptome verursacht (Palumbo et al. 2014b, Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Das SMM ist innerhalb der ersten fünf Jahre seit der Diagnose mit einem Progressionsrisiko zum Multiplen Myelom von 10 % pro Jahr verbunden (Kyle et al. 2007). Bis zur Aktualisierung der Kriterien der IMWG (International Myeloma Working Group) zur Diagnostik und Therapiebedürftigkeit des Multiplen Myeloms im Jahr 2014 galt die Erkrankung in dieser asymptomatischen Phase leitliniengemäß als nicht therapiebedürftig (Palumbo et al. 2014b, DGHO 2018). Die im Jahr 2014 aktualisierten IMWG-Kriterien umfassen nun auch Parameter (Biomarker) (Tabelle 3-1), anhand derer ein nicht-symptomatisches Myelom, wenn ein hohes Risiko für einen baldigen Progress zum symptomatischen Myelom besteht, als therapiebedürftig eingestuft werden soll, da klinisch manifeste Endorganschäden aufgrund der Myelom-Erkrankung kurzfristig zu erwarten und durch eine frühzeitige Therapie möglicherweise zu verzögern bzw. abzumildern sind (Rajkumar et al. 2014). Diese Parameter werden auch als SLiM-Kriterien (Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, Magnetic resonance imaging) bezeichnet. Ultrahochrisiko-SMM-Patienten, die etwa 10 % der SMM-Patienten ausmachen, werden anhand der aktualisierten Kriterien nun als Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom eingestuft (Lakshman et al. 2018). Darüber hinaus wird gemäß aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien die Therapie in den asymptomatischen Stadien MGUS und SMM außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen (Rajkumar et al. 2014, Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Die ersten Symptome des Multiplen Myeloms sind meist unspezifisch und umfassen Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit und Knochenschmerzen (Abedinpour et al. 2017). Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können u. a. folgende Symptome auftreten: Knochenläsionen, die mit zunehmenden Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen, Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen, Neuropathien sowie Infekte, die durch das geschwächte Immunsystem der Patienten begünstigt werden. Letztere gehören zu den häufigsten sekundären Todesursachen bei Myelom-Patienten (Abedinpour et al. 2017, Mai et al. 2018).

Mit fortschreitender Erkrankung nimmt der Einfluss des Myeloms auf das Immunsystem zu. Zusätzlich zum Verlust der humoralen Immunantwort, der bedingt ist durch die Expansion der malignen, klonalen Plasmazellen, wird auch das gesunde Knochenmark verdrängt, wodurch es zu einer zunehmenden Immunsuppression kommt (Noonan et al. 2011, Morgan et al. 2012). Diese begünstigt das Auftreten von Infektionen, die dann unter Umständen für den Patienten lebensbedrohlich sind. Gleichzeitig induzieren Myelom-Zellen die Bildung von Th17-Zellen (T-Helferzellen vom Typ 17). Th17-Zellen wiederum sezernieren Interleukin-17, welches ein chronisches Entzündungsmilieu erzeugt, den Knochenabbau durch Osteoklasten

verstärkt und den Myelom-Zellen Wachstums- und Überlebenssignale vermittelt (Noonan et al. 2010). Auch findet sich bei Myelom-Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen eine signifikant reduzierte Anzahl der für die Immunantwort essentiellen dendritischen Zellen, die in ihrer Funktionalität deutlich eingeschränkt sind (Brimnes et al. 2010). Darüber hinaus erwerben Myelom-Zellen die Fähigkeit, die zytotoxische Funktion von Immun-Effektor-Zellen (CD8⁺ T-Zellen (CD, Cluster of Differentiation) und natürliche Killerzellen) durch direkte molekulare Interaktion zu stören, wodurch im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung zwar Myelom-spezifische Immunzellen in signifikanter Zahl vorhanden sind, diese aber keine effektive Immunantwort gegen die Tumorzellen mehr ausüben können (Noonan et al. 2011). Zusätzlich zu diesen Myelom-bedingten Faktoren wird das Immunsystem sukzessive durch die multiplen Therapielinien geschwächt, da diese oft immunsupprimierend wirken (Cook et al. 1999, Schutt et al. 2006, Abedinpour et al. 2017). Aus diesem Grund spielen immunmodulierende Substanzen (IMiDs[®], Immunomodulatory Drugs), die sowohl die Tumorzellen direkt schädigen als auch die körpereigenen Abwehrmechanismen, die sich gegen den Tumor richten, verstärken, eine wichtige Rolle bei der Therapie des Multiplen Myeloms (Quach et al. 2010, Holstein et al. 2017, Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Weitere Charakteristika einer fortschreitenden Erkrankung sind u. a. M-Protein-induzierte Nierenfunktionseinschränkungen oder Nierenversagen (Hutchison et al. 2011, Stringer et al. 2011) bzw. das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (auch EMD, Extramedullary Disease). Weichteilplasmozytome können in verschiedenen Geweben auftreten, häufig in Leber, Milz, Lymphknoten, Gehirn, Gastrointestinaltrakt oder in den oberen Atemwegen (Short et al. 2011). In späten Erkrankungsphasen kann das Multiple Myelom in eine Plasmazelleleukämie übergehen, eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die mit schlechtem Therapieansprechen und kurzen Überlebenszeiten assoziiert ist (Horny et al. 2017).

Diagnose des Multiplen Myeloms

Die Diagnose des Multiplen Myeloms erfolgt nach den Kriterien der IMWG aus dem Jahr 2014 (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien für das Multiple Myelom nach IMWG, Stand 2014

Kriterium	Ausprägung	
<p>≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder Plasmozytom und eines oder mehrere der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse:</p> <p>Myelom-induzierter Endorganschaden bzw. Gewebeschädigung (CRAB)</p>		
- C (Calcium)	Hyperkalzämie	Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) über der oberen Grenze des Normwertes
- R (Renal)	Niereninsuffizienz	Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl (> 177 µmol/l) oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
- A (Anemia)	Anämie	Hb < 100 g/l oder ≥ 20 g/l unterhalb des Normwertes
- B (Bone)	Knochenläsionen	Nachweis ≥ 1 osteolytischen Läsion (mittels Röntgen, Computertomografie oder Positronenemissionstomografie)
<p>Einer oder mehrere der folgenden Biomarker für Malignität (SLiM)</p>		
- S (Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells)	Knochenmark-infiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark ≥ 60 %
- Li (Light Chain Ratio)	FLC	Verhältnis der beteiligten zu den unbeteiligten FLC im Serum ≥ 100 (Beteiligte Leichtketten ≥ 100 mg/l)
- M (Magnetic Resonance Imaging)	Fokale Läsion im MRT	> 1 fokale Läsion in der MRT-Untersuchung (jede Läsion muss mind. 5 mm Größe ausweisen)
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach (Rajkumar et al. 2014, DGHO 2018)</p>		

Als Sonderfall ist die asekretorische Form des Multiplen Myeloms erwähnenswert. Bei dieser Form des Multiplen Myeloms wird von den malignen Plasmazellen kein M-Protein sezerniert, dieses kann dementsprechend weder im Serum noch im Urin nachgewiesen werden. Das asekretorische Myelom macht etwa 3 % aller Fälle des symptomatischen Myeloms aus (Horny et al. 2017).

Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms

1975 publizierten Durie und Salmon ein klinisches Staging-System für das Multiple Myelom (Durie et al. 1975). Die Einteilung erfolgte in drei Stadien anhand definierter diagnostischer Kriterien: Höhe des Hb (Hämoglobin)-Wertes und der Serumkalziumkonzentration, Zahl der Osteolysen, IgG- und IgA-Werte sowie Leichtkettenausscheidung im Urin. Die einzelnen Stadien wurden zudem anhand des Kreatininwertes in zwei Unterkategorien gegliedert.

Infolge der Identifikation neuer prognostischer Marker wurde im Jahr 2005 ein neues Einteilungssystem eingeführt, das ISS (International Staging System) (Greipp et al. 2005). Auch gemäß ISS erfolgt die Einteilung in drei Stadien, allerdings nur noch aufgrund zweier diagnostischer Parameter: β 2-Mikroglobulin und Albumin. β 2-Mikroglobulin ist ein löslicher Bestandteil eines antigenpräsentierenden Immunkomplexes (MHC-I; Major Histocompatibility Complex) und korreliert beim Multiplen Myelom mit der Tumormasse, während Albumin der Hauptproteinbestandteil des menschlichen Blutes ist (Dietzfelbinger et al. 2017a). Beide Faktoren erwiesen sich als wichtige prognostische Marker beim Multiplen Myelom und wurden deshalb für die Stadieneinteilung herangezogen. Durch die Revision der ISS-Klassifikation (R-ISS) im Jahr 2015 kamen die Parameter LDH (Laktat-Dehydrogenase) und zytogenetische Aberration hinzu (Palumbo et al. 2015). Die Stadieneinteilung gemäß R-ISS ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung (R-ISS) des Multiplen Myeloms nach IMWG, Stand 2015

Stadium	Kriterien
I	β 2-Mikroglobulinspiegel im Serum $\leq 3,5$ mg/l und Albuminspiegel im Serum $\geq 3,5$ g/dl und Standardrisiko-Zytogenetik (diagnostiziert mittels iFISH) und LDH-Werte \leq oberer Normwert
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	β 2-Mikroglobulinspiegel im Serum $\geq 5,5$ mg/l und Hochrisiko-Zytogenetik (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16) diagnostiziert mittels iFISH) oder LDH-Werte $>$ oberer Normwert
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Palumbo et al. 2015)	

Prognose des Multiplen Myeloms

Die prognostischen Daten auf Basis der ISS- und R-ISS-Stadieneinteilung sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Prognose des Multiplen Myeloms in den einzelnen Krankheitsstadien nach IMWG, Stand 2005 und 2015

Stadium	ISS, IMWG 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Überlebensrate (5-Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5-Jahre, %)
I	62	82	55
II	44	62	36
III	29	40	24
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Greipp et al. 2005, Palumbo et al. 2015)			

Die Prognose des Myelom-Patienten hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, wie dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten, vom Stadium der Erkrankung (Tabelle 3-3) sowie von spezifischen Eigenschaften des Myeloms, wie beispielsweise zytogenetischen Eigenschaften, der Wachstumsrate, der Produktion von monoklonalem Protein, der Produktion von Zytokinen und dem Ansprechen auf die Therapie (Greipp et al. 2005, Rajkumar 2013, Palumbo et al. 2015). Unbehandelt führt das Multiple Myelom bei 50 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tod (Dietzfelbinger et al. 2017b). In den 1960er Jahren wurde durch die Einführung der Chemotherapie mit Melphalan+Prednison (MP, sog. Alexanian-Schema) eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit erzielt. Dadurch lag das mediane Gesamtüberleben der Myelom-Patienten nach Erstdiagnose bei etwa drei Jahren. Dies war jedoch begleitet von einem fortschreitenden Verlust der Lebensqualität (Mols et al. 2012, Dietzfelbinger et al. 2017b). Die Etablierung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in den 1980er Jahren führte, zusammen mit einer Verbesserung der Supportivtherapie, zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens (Kumar et al. 2008). Seitdem konnte erst wieder nach der Jahrtausendwende ein deutlicher Therapiefortschritt erzielt werden: Die Einführung der Substanzen Lenalidomid, Bortezomib und Thalidomid erweiterte das Therapiespektrum, wodurch bei etwa der Hälfte der Patienten zumindest vorübergehend eine komplette Remission mit längerfristiger Kontrolle der Erkrankung erzielt wurde (Kumar et al. 2008, Palumbo et al. 2011). Dieser erste Wandel der Therapielandschaft führte zu einem verlängerten medianen Gesamtüberleben der Myelom-Patienten von etwa fünf bis sechs Jahren (Castelli et al. 2013, Joao et al. 2014, Fonseca et al. 2017). Der bisher einzige potenziell kurative Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die aber nur wenigen ausgewählten Patienten ermöglicht werden kann und mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Jakubowiak 2012, Usmani et al. 2013, San-Miguel et al. 2014, DGHO 2018). Die allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom gilt auch heute noch im klinischen Alltag als experimentell (Moreau et al. 2017, Straka et al. 2017, DGHO 2018).

Obwohl die Einführung neuer Arzneimittel zu einer stetigen Verbesserung der Therapie führte, treten unter allen Therapieschemata, auch nach Komplettremission, unweigerlich Rezidive auf, wodurch Patienten letztendlich mit einer Vielzahl von Therapielinien behandelt werden müssen (Borrello 2012, Giralt et al. 2015, Laubach et al. 2016, Rajkumar 2016, Yong et al. 2016, Agarwal et al. 2017, van de Velde et al. 2017). Ein Krankheitsprogress kann sowohl unter Therapie als auch nach längerer therapiefreier Zeit auftreten. Sofern der Progress nach vorausgegangenem Therapieansprechen auftritt, wird dies als rezidierte Erkrankung bzw. Rezidiv bezeichnet (Sonneveld et al. 2016). Tritt der Progress unter der laufenden Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie auf, wird von einer refraktären Erkrankung bzw. Refraktärität gesprochen. Wenn Patienten zu keinem Zeitpunkt ein minimales Ansprechen (Minimal Response) erreicht haben, handelt es sich um eine primäre Refraktärität (Romano et al. 2014). Die IMWG hat die in Tabelle 3-4 aufgeführten Definitionen für Rezidiv und Krankheitsprogression in der Indikation Multiples Myelom aufgestellt.

Tabelle 3-4: Kriterien für Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv nach IMWG, Stand 2016

Unterkategorie	Kriterien
Progression	<p>Eine Progression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen. Steigerung von $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten Wert eines oder mehrerer folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein (absolute Steigerung $\geq 0,5$ g/dl) - Serum-M-Protein-Anstieg ≥ 1 g/dl, wenn der niedrigste Ausgangswert der M-Komponente ≥ 5 g/dl betrug - Urin-M-Protein (absolute Steigerung ≥ 200 mg/24 h) - Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absolute Steigerung > 10 mg/dl) - Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein sowie beteiligter FLC, Anteil von Knochenmarkplasmazellen unabhängig vom Ausgangswert (absolute Steigerung $\geq 10\%$) - Auftreten mind. einer neuen Knochenläsion, $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir gemessen über die Summe der Produkte der Durchmesser der messbaren Läsionen bei > 1 Läsion oder $\geq 50\%$ Zunahme im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion > 1 cm in der kurzen Achse - $\geq 50\%$ Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/μl), falls dies die einzige Messgröße der Erkrankung ist
Klinisches Rezidiv	<p>Mind. eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und/oder der Endorgandysfunktion (CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen), die in Verbindung mit der zugrundeliegenden klonalen Plasmazellstörung stehen - Entwicklung von neuen Weichteilplasmozytomen oder Knochenläsionen - Absolute Steigerung in der Größe der existierenden Plasmozytome oder Knochenläsionen. Eine absolute Zunahme ist definiert als 50% (und mind. 1 cm) Zunahme gemessen über die Summe der Produkte der Durchmesser der messbaren Läsionen - Hyperkalzämie (> 11 mg/dl) - Abnahme des Hb von ≥ 2 g/dl, welche nicht auf die Therapie oder andere nicht Myelom-bedingte Ursachen zurückzuführen ist - Myelom-bedingte Zunahme des Serum-Kreatinins um ≥ 2 mg/dl ab Beginn der Therapie - Hyperviskosität bedingt durch Serum-Paraprotein
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach (Kumar et al. 2016)</p>	

Jedes Rezidiv ist mit zunehmenden Endorganschäden und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit assoziiert (Dimopoulos et al. 2015, Agarwal et al. 2017). Im Krankheitsverlauf treten die Rezidive in immer kürzeren Abständen auf (Agarwal et al. 2017). Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass das Myelom durch eine hohe genetische Instabilität sowie eine komplexe klonale Evolution gekennzeichnet ist. Mit fortschreitender Erkrankung führen zytogenetische Veränderungen zum Auftreten von aggressiveren malignen Plasmazellklonen mit stärkerer Zellzyklusdysregulation, höherer Proliferationsrate, verbesserter Überlebensfähigkeit und verstärkter immunsupprimierender Aktivität (Morgan et al. 2012).

Myelom-Patienten, die aufgrund bestimmter zytogenetischer Marker (z. B. Translokationen, Deletionen) als Hochrisikopatienten klassifiziert werden, haben per se eine schlechte Prognose. Bestimmte zytogenetische Veränderungen, wie z. B. del(17p) (Deletion 17p), gehen mit einem aggressiveren Tumorwachstum und einem schlechteren Therapieansprechen einher. Diese Patienten haben deutlich kürzere Remissions- und Überlebenszeiten als Patienten ohne zytogenetische Risikofaktoren (Avet-Loiseau et al. 2010, Klein et al. 2011, Reece 2011, Sonneveld et al. 2016). Um die Krankheitsaktivität möglichst langfristig zu kontrollieren, sollte die Therapie daher Arzneimittel mit unterschiedlichen, synergistischen Wirkmechanismen beinhalten, die simultan die multiplen Komponenten der komplexen und zytogenetisch heterogenen Erkrankung adressieren (Nooka et al. 2016, Kumar et al. 2017, Larocca et al. 2017). Mehrere große Phase III-Studien, die ab dem ersten Rezidiv durchgeführt wurden, haben die Überlegenheit von Dreifach-Kombinationstherapien gegenüber Zweifach-Kombinationstherapien gezeigt (Landgren et al. 2017).

Im Krankheitsverlauf können die Tumorzellen Resistenzen gegen die eingesetzten Arzneimittel (Refraktärität) entwickeln, sodass sich das Therapiespektrum immer stärker einschränkt (Kumar et al. 2004, Morgan et al. 2012, Meadows et al. 2013). Patienten mit refraktärer Erkrankung haben trotz der Einführung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe in den letzten Jahren weiterhin eine schlechte Prognose, insbesondere Patienten, die refraktär gegen die beiden Hauptbestandteile der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Bortezomib und Lenalidomid, sind (Kumar et al. 2012, Harousseau et al. 2017, Kumar et al. 2017). Da Lenalidomid neben seinem Einsatz in der Rezidivtherapie seit der Zulassungserweiterung für neu diagnostizierte, nicht-transplantierbare bzw. transplantierbare Myelom-Patienten im Jahr 2015 bzw. 2017 auch verstärkt in der Erstlinie eingesetzt wird (Moreau et al. 2017, DGHO 2018), ist davon auszugehen, dass der Anteil Lenalidomid-vorbehandelter bzw. -refraktärer Patienten ab der zweiten Therapielinie weiter steigen wird (Cornell et al. 2016, Raab et al. 2016, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Diese größer werdende Population ist jedoch aktuell nur sehr begrenzt in den Phase III-Zulassungsstudien der im frühen Rezidiv zugelassenen Therapien abgebildet (San-Miguel et al. 2014, Lonial et al. 2015, Stewart et al. 2015a, Dimopoulos et al. 2016a, Dimopoulos et al. 2016b, Moreau et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2019).

Therapie des Multiplen Myeloms

Kriterien zur Einleitung einer Myelom-Therapie

Die ursprünglich im Jahr 2003 bestimmten Kriterien zur Definition eines SMM bzw. aktiven Multiplen Myeloms wurden 2014 von der IMWG aktualisiert (Rajkumar et al. 2014). Die Definition wurde um definierte radiologische und serologische Biomarker, die auch als SLiM-Kriterien bezeichnet werden, erweitert (Tabelle 3-1) (Rajkumar et al. 2014, DGHO 2018). Durch die Hinzunahme der SLiM-Kriterien kann das Multiple Myelom bereits in einem früheren Stadium behandelt werden, mit dem Ziel, das Auftreten von klinisch manifesten Endorganschäden zu verhindern bzw. zu verzögern.

Laut aktueller DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)-Leitlinie sind weitere Indikatoren für eine Therapie (DGHO 2018):

- Myelom-bedingte Schmerzen
- Hyperviskositätssyndrom
- B-Symptomatik
- Symptome, die durch die Anti-Myelom-Behandlung gebessert werden können
- Symptome, deren Nicht-Behandlung zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik bzw. Organfunktion führt, wie z. B. eine paraneoplastische Polyneuropathie
- Rezidivierende schwere Infektionen

Mit der Einführung der neuen Biomarker haben die aufgeführten weiteren Indikatoren gemäß IMWG 2014 an Relevanz verloren und werden von der IWMG nicht weiter empfohlen, um die Therapiebedürftigkeit des Multiplen Myeloms zu definieren (Rajkumar et al. 2014).

Für therapiebedürftige Myelom-Patienten stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation eine bestmögliche Remission, rasche Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen unter größtmöglicher Beibehaltung der Lebensqualität erreichen sollen. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, DGHO 2018).

Erstlinientherapie

Trotz der bisher erzielten Fortschritte in der Therapie ist das Multiple Myelom weiterhin für die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine unheilbare Erkrankung – der einzige potenziell kurative Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die aber nur wenigen, ausgewählten Patienten ermöglicht werden kann (Jakubowiak 2012, Usmani et al. 2013, San-Miguel et al. 2014). Zudem gilt die allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom auch heute noch im klinischen Alltag als experimentell und sollte laut aktueller Leitlinien nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden (Moreau et al. 2017, Straka et al. 2017, DGHO 2018).

Als Standardtherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms gilt die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation nach erfolgter Induktionstherapie, sofern sich der Patient für diese Therapie eignet. Diese zeigte im Vergleich zu einer ausschließlich medikamentösen Therapie eine erhöhte Rate kompletter Remissionen, eine Verbesserung der Ansprechtiefe und eine längere Progressionsfreie Überlebenszeit (Barlogie et al. 1997, Palumbo et al. 2014a, Gay et al. 2015, Attal et al. 2017, Cavo et al. 2017). In der Erhaltungstherapie nach erfolgter autologer Stammzelltransplantation ist die Monotherapie mit Lenalidomid aktuell als einzige Therapie zugelassen und als Standardtherapie etabliert (McCarthy et al. 2017, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Für Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, ist neben Bortezomib-basierten Therapieregimen die Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason seit 2015 zugelassen sowie als eine der Standardtherapien empfohlen (Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Facon et al. 2018).

In der Erstlinientherapie führte der Einsatz von Lenalidomid sowohl bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation infrage kommen als auch bei Patienten, die keine Eignung für eine Stammzelltransplantation aufweisen, zu einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (McCarthy et al. 2017, Facon et al. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Seit kurzem ist auch die Kombination aus Lenalidomid mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind, zugelassen (Celgene Europe B.V. 2019b). Die Wirksamkeit und Sicherheit weiterer Lenalidomid-basierter Therapien für die Behandlung neu diagnostizierter, nicht-transplantierbarer Myelom-Patienten wird derzeit in Phase III-Studien geprüft (ClinicalTrials.gov 2018c, ClinicalTrials.gov 2018b, ClinicalTrials.gov 2018a). Mit dem zunehmenden Einsatz von Lenalidomid ab der ersten Therapielinie steigt die Anzahl an Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Myelom-Patienten weiter an (Raab et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Daraus ergibt sich ein therapeutischer Bedarf ab der Zweitlinienbehandlung für dieses Patientenkollektiv, der bisher nicht adäquat adressiert ist.

Zweitlinientherapie

Die Wahl der Therapie in der Rezidivsituation richtet sich grundsätzlich nach mehreren Faktoren wie z. B. dem Alter des Patienten, der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vortherapie, dem Krankheitsbild und den Komorbiditäten des Patienten. Gemäß IMWG sollen die in Tabelle 3-5 dargestellten Faktoren berücksichtigt werden (Laubach et al. 2016).

Tabelle 3-5: Zu berücksichtigende Faktoren bei der Wahl der Therapie des Multiplen Myeloms in der Rezidivsituation gemäß IMWG, Stand 2016

Erkrankung	Therapie	Patient
<ul style="list-style-type: none"> • Hoch- vs. Standardrisiko-Zytogenetik • Zustand der Organfunktion • Vorliegen einer extramedullären Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie • Progress unter der aktuellen Therapie • Toxizitäten in Zusammenhang mit der Vortherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG PS • Komorbiditäten • Präferenz hinsichtlich der Applikationsart • Generelle Therapieziele
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach (Laubach et al. 2016)</p>		

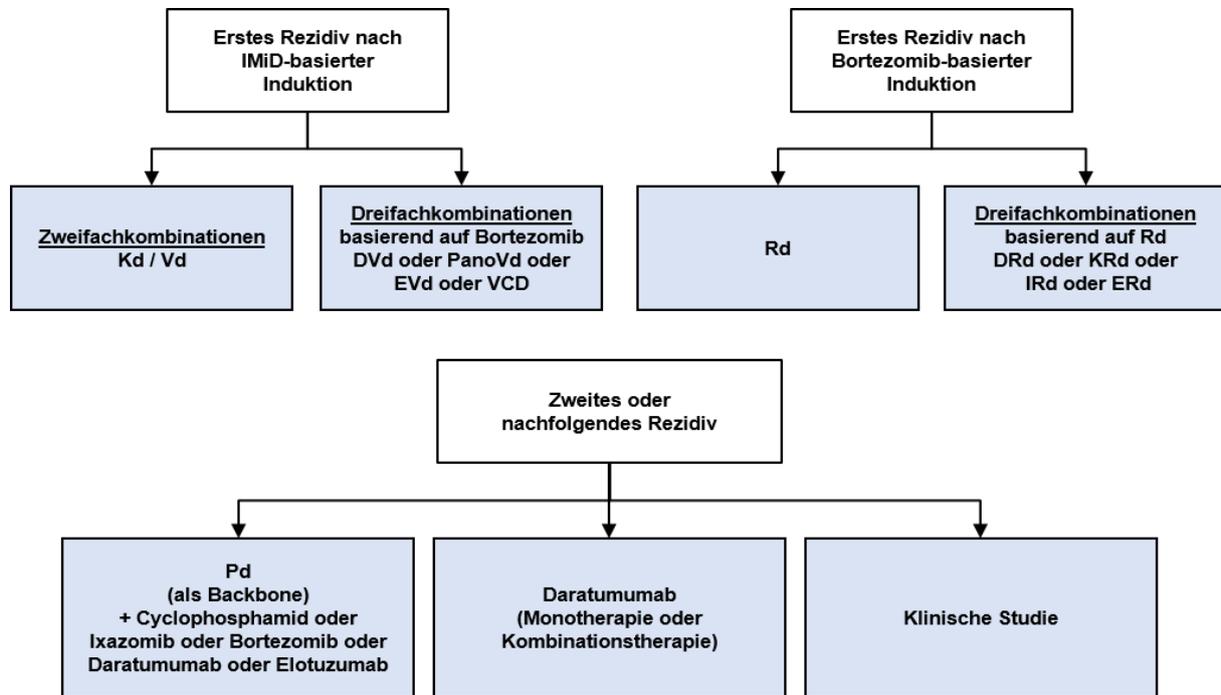
Seit dem Jahr 2007 ist Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen (Celgene Europe B.V. 2019b). Gemäß den aktuellen Leitlinien ist Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason auch im Rezidiv weiterhin eine der empfohlenen Standardtherapien für Patienten mit Multiplem Myelom (Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Auch die bereits seit 2004 zugelassene Kombination aus Bortezomib und Dexamethason wird für Patienten mit mindestens einer vorausgegangenen Therapie weiterhin empfohlen (Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Zum Zeitpunkt der Konzipierung der Studie MM-007 war Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bereits ein Therapiestandard in der Rezidivtherapie und wurde daher sowohl als Kombinationspartner als auch Vergleichsarm in der Studie MM-007 verwendet (Dimopoulos et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Seit 2015 wurden im Rahmen der Therapie des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms eine Reihe neuer Arzneimittel, darunter Proteasominhibitoren, Histondeacetylase-inhibitoren und monoklonale Antikörper in Zwei- und Dreifach-Kombinationstherapien, zumeist basierend auf den beiden Hauptbestandteilen der modernen medikamentösen Myelom-Therapie Lenalidomid und Bortezomib, zugelassen (Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Die Verwendung dieser Dreifach-Kombinationstherapien in der Therapie des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms konnte in klinischen Phase III-Studien im Vergleich zu früher zugelassenen Zweifach-Kombinationstherapien ein tieferes Ansprechen und ein verlängertes Progressionsfreies Überleben erzielen, was potenziell ebenfalls zu einer weiteren Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens der Myelom-Patienten führen kann (Dimopoulos et al. 2017, Landgren et al. 2017, Siegel et al. 2018b). Es ist anzunehmen, dass eine intratumorale Heterogenität durch Dreifach-Kombinationstherapien besser überwunden werden kann als es durch Zweifach-Kombinationstherapien möglich ist (Landgren et al. 2017).

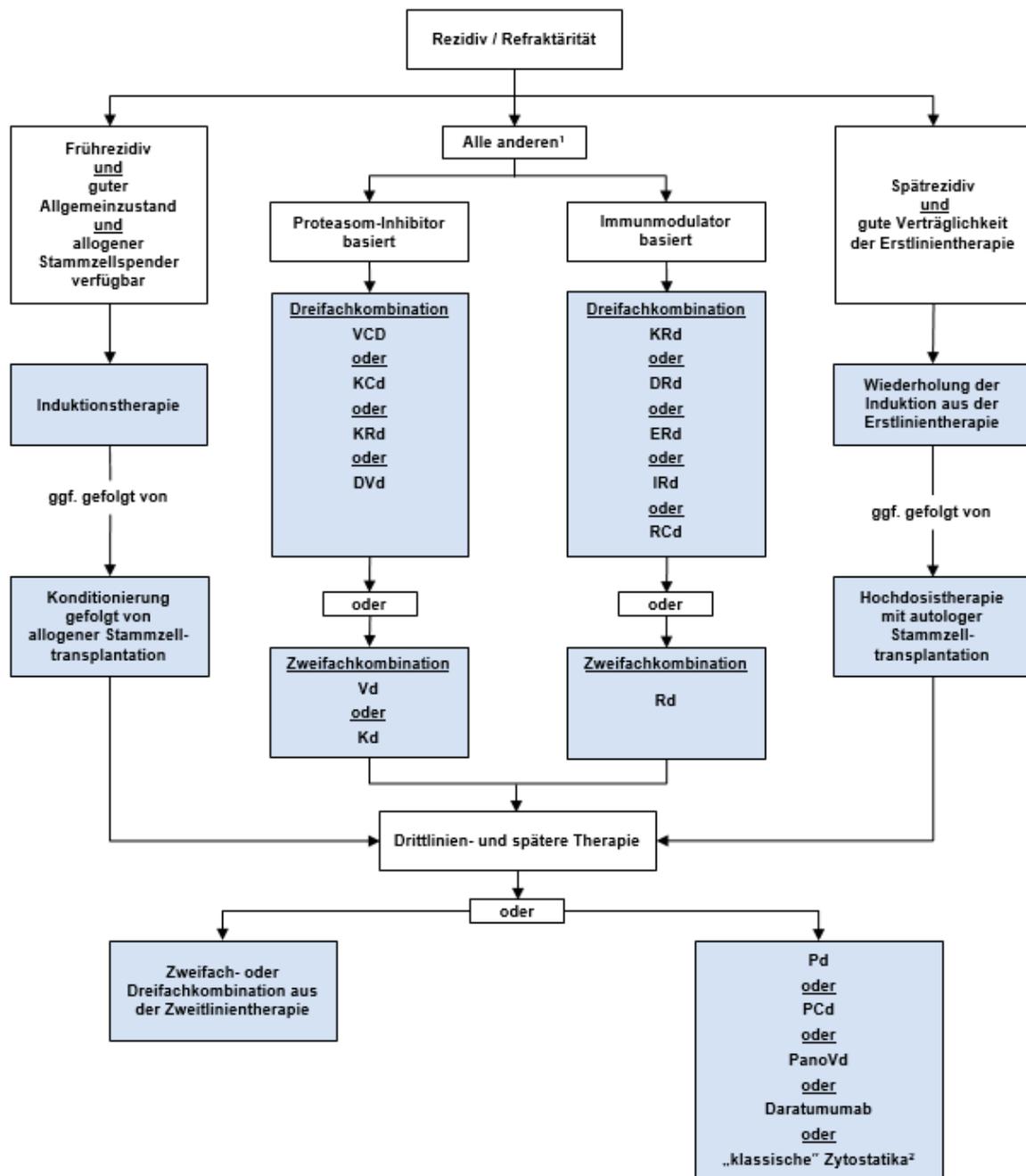
Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie des rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms der ESMO (European Society for Medical Oncology) und der DGHO sind in Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2 zusammengefasst.



Quelle: Modifiziert nach (Moreau et al. 2017)

Abbildung 3-1: Therapie des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms gemäß ESMO, Stand 2017

(Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.)



Legende:

¹ Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit.

² Anthrazykline, Bendamustin, Cyclophosphamid, Melphalan

Quelle: Modifiziert nach (DGHO 2018)

Abbildung 3-2: Therapie des Multiplen Myeloms im Rezidiv oder bei Refraktärität gemäß DGHO, Stand 2018

(Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.)

Aus den Empfehlungen von ESMO und DGHO wird deutlich, dass die Kombination aus Lenalidomid mit Dexamethason ein wichtiger Bestandteil für viele neu zugelassene Dreifach-Kombinationsregime ab der Zweitlinientherapie darstellt (Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Dritt- und Folgelinientherapie

Die Therapie von Patienten ab der Drittlinie ist ebenso wie die Zweitlinientherapie u. a. abhängig von der Art, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit des Regimes in der vorausgegangenen Therapielinie (Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Der Wirkstoff Pomalidomid ist seit dem Jahr 2013 in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, zugelassen (Celgene Europe B.V. 2019a). Diese Zweifach-Kombinationstherapie hat sich im deutschen Versorgungsalltag bewährt und wird in den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien zur Therapie des Multiplen Myeloms ab der dritten Therapielinie empfohlen sowie von internationalen Myelomexperten als Standardtherapie für Patienten, die mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt sind, bezeichnet (San Miguel et al. 2015, Dimopoulos et al. 2016d, Moreau et al. 2016b, Touzeau et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Für die Zweifach-Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason konnte ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei handhabbaren Nebenwirkungen und gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität demonstriert werden (Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016d). Wie in Modul 2 des vorliegenden Dokuments ausgeführt, wurde darüber hinaus gezeigt, dass Pomalidomid trotz der strukturellen Verwandtschaft mit Lenalidomid auch bei Lenalidomid-refraktären Patienten wirksam ist (Lacy et al. 2010, Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016d).

Neben Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sind ab der Drittlinie auch die Therapien mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie mit Daratumumab als Monotherapie zugelassen (Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Janssen-Cilag International NV 2018, Novartis Europharm Limited 2018, STADAPHARM GmbH 2018).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet ist zulassungsgemäß beschränkt auf erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Grundlage für die Charakterisierung der Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet stellen somit alle Patienten dar, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind und entsprechend der zugelassenen Indikation vorbehandelt sind. Ausgenommen sind Patienten, die an einem SMM erkrankt sind, da diese nicht als therapiebedürftig eingestuft werden (Abschnitt 3.2.4).

Patienten mit Multiplem Myelom haben aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der trotz der neuen Behandlungsoptionen weiterhin reduzierten Lebenserwartung einen akuten Bedarf an innovativen und gut verträglichen Therapieregimen. Eine breite Auswahl an kombinierbaren Therapieoptionen ermöglicht eine an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasste Therapie, um die Progression der Erkrankung möglichst lange hinauszuzögern, die klinische Symptomatik abzumildern und die Lebensqualität zu erhalten.

Durch den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid in frühen Therapielinien steigt die Anzahl an Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Myelom-Patienten bereits ab der Erstlinie (Raab et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Da für dieses Patientenkollektiv zurzeit kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung steht, ergibt sich hier ein zunehmender therapeutischer Bedarf bereits ab der Zweitlinientherapie (Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019).

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.

Wie in Abschnitt 3.2.1 im Detail beschrieben, ist das Multiple Myelom in der Mehrzahl der Fälle noch immer eine unheilbare Erkrankung. Betroffene erleiden aufgrund der komplexen Pathophysiologie auch nach initial erfolgreicher Therapie unweigerlich Rezidive (Kumar et al. 2004, Morgan et al. 2012, Mithraprabhu et al. 2017). Patienten mit refraktärer Erkrankung haben trotz der Einführung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe weiterhin eine schlechte Prognose, insbesondere Patienten, die refraktär gegen die beiden Hauptbestandteile der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Bortezomib und Lenalidomid, sind (Kumar et al. 2012, Harousseau et al. 2017, Kumar et al. 2017). IMiD[®]- und Proteasominhibitor-refraktäre Myelom-Patienten haben ein medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten (Kumar et al. 2017).

Lenalidomid ist, wie bereits in Abschnitt 3.2.1 ausführlich beschrieben, nicht nur in der Rezidivsituation eine Standardtherapie, sondern hat sich auch in der Erstlinientherapie etabliert (Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Folglich wird der Anteil an Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten in frühen Therapielinien weiterhin ansteigen und damit auch deren therapeutischer Bedarf. Daher sind, insbesondere für dieses Patientenkollektiv, effektive neue Behandlungsoptionen notwendig (Richardson et al. 2019).

Aufgrund der aktuell raschen Entwicklung der Therapielandschaft des Multiplen Myeloms, welche als essentiellen Bestandteil die konsequente Inklusion von Lenalidomid in der Erstlinienbehandlung implementierte, ist die Patientenpopulation der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplem Myeloms noch nicht ausreichend repräsentiert (San-Miguel et al. 2014, Lonial et al. 2015, Stewart et al. 2015a, Dimopoulos et al. 2016a, Dimopoulos et al. 2016b, Moreau et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). In Tabelle 3-6 ist die Anzahl der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten sowie deren Anteile an der jeweiligen Intention-to-Treat (ITT)-Population der genannten klinischen Phase III-Studien im frühen Rezidiv zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-6: Anzahl und Anteile Lenalidomid-vorbehandelter bzw. -refraktärer Myelom-Patienten in aktuellen klinischen Phase III-Studien im frühen Rezidiv – ITT-Population

Studie	Anzahl Patienten n	Lenalidomid-vorbehandelt n (%)	Lenalidomid-refraktär n (%)
ITT-Population			
OPTIMISM (MM-007)	PVd: 281	281 (100)	200 (71)
	Vd: 278	278 (100)	191 (69)
CASTOR	DVd: 251	89 (36)	60 (24)
	Vd: 247	120 (49)	81 (33)
ENDEAVOR	Kd: 464	177 (38)	113 (24)
	Vd: 465	177 (38)	122 (26)
PANORAMA	PanoVd: 387	72 (19)	-
	Vd: 381	85 (22)	-
ASPIRE	KRd: 396	79 (20)	29 (7)
	Rd: 396	78 (20)	28 (7)
ELOQUENT-2	ERd: 321	16 (5)	-
	Rd: 325	21 (6)	-
POLLUX	DRd: 286	50 (18)	10 ^a (4)
	Rd: 283	50 (18)	11 ^a (4)
TOURMALINE-1	IRd: 360	44 (12)	-
	Rd: 362	44 (12)	-

a: Anzahl Studienteilnehmer mit Refraktärität gegenüber einem IMiD[®] (nicht näher spezifiziert). Patienten mit einer Lenalidomid-Refraktärität waren von der Studie ausgeschlossen.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (San-Miguel et al. 2014, Lonial et al. 2015, Stewart et al. 2015a, Stewart et al. 2015b, Dimopoulos et al. 2016a, Dimopoulos et al. 2016b, Dimopoulos et al. 2016c, Moreau et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, EMA 2017, Celgene Europe B.V. 2018)

Bei beispielhafter Betrachtung der Proteasominhibitor-basierten Studien CASTOR und ENDEAVOR, bei denen wie in der Studie MM-007 eine Vorbehandlung der Patienten mit Lenalidomid bzw. eine Lenalidomid-Refraktärität möglich war, lag der Anteil Lenalidomid-vorbehandelter Patienten bei 36 % bzw. 49 % (DVd vs. Vd) in der CASTOR-Studie und bei je 38 % (Kd vs. Vd) in der ENDEAVOR-Studie. Das Kollektiv der Lenalidomid-refraktären Patienten war in der CASTOR-Studie mit einem Anteil von 24 % bzw. 33 % (DVd vs. Vd) repräsentiert, in der ENDEAVOR-Studie mit 24 % bzw. 26 % (Kd vs. Vd). In den Lenalidomid-basierten Studien waren Lenalidomid-refraktäre Patienten ausgeschlossen, ausgenommen in der ASPIRE-Studie, die in beiden Armen jeweils 7 % Lenalidomid-refraktäre Patienten einschloss.

Für die wachsende Patientenpopulation der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten steht somit zurzeit kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches den therapeutischen Bedarf dieser Population adäquat adressiert (Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Gleichzeitig besteht ein hoher Bedarf an effektiven neuen Therapieoptionen für diese, im Alltag nun in der Mehrzahl präsenten Patienten.

Die Studie MM-007 ist speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten ausgerichtet (Richardson et al. 2019). Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen eines Lenalidomid-haltigen Therapieregimes erhalten haben, sowie eine dokumentierte Krankheitsprogression aufwiesen. Somit waren 100 % der eingeschlossenen Patienten Lenalidomid-vorbehandelt (Tabelle 3-6). Eine Lenalidomid-Refraktärität wiesen 71 % bzw. 69 % der Studienteilnehmer (PVd vs. Vd) auf. 63 % bzw. 60 % (PVD vs. Vd) der Studienteilnehmer waren refraktär auf Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Therapieregime. Die Studie MM-007 ist damit die erste Phase III-Studie, die die Population der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten mit bisher nicht adäquat adressiertem therapeutischen Bedarf ab der zweiten Therapielinie umfangreich untersucht hat (Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019).

In einer Reihe klinischer Studien konnte die Überlegenheit von Dreifach-Kombinationstherapien gegenüber Zweifach-Kombinationstherapien in der Rezidivsituation gezeigt werden (Boudreault et al. 2017, Landgren et al. 2017). Die Kombination aus IMiD[®] und Proteasominhibitor ist zentraler Bestandteil einiger dieser Dreifach-Kombinationstherapien, die in deutschen und europäischen Leitlinien für die Rezidivtherapie empfohlen werden (Moreau et al. 2017, DGHO 2018).

Es ist anzunehmen, dass die intratumorale Heterogenität durch Dreifach-Kombinationstherapien besser überwunden werden kann, als es durch Zweifach-Kombinationstherapien möglich ist (Landgren et al. 2017). Dreifach-Kombinationstherapien können mit ihren synergistischen Wirkmechanismen gezielt in multiple Signalwege der heterogenen und komplexen Erkrankung eingreifen, was u. a. dazu beitragen kann, dass die Progression multiresistenter Plasmazellklone verzögert wird (Boudreault et al. 2017, Landgren et al. 2017). In der Gesamtschau gingen die neuen Dreifach-Kombinationstherapien mit einem tieferen und länger anhaltenden Ansprechen, einem längeren medianen Progressionsfreien Überleben und potenziell einem verlängerten medianen Gesamtüberleben bei einem

akzeptablen Sicherheitsprofil einher (Boudreault et al. 2017, Landgren et al. 2017). Die synergistische, tumorizide und die immunmodulatorische Wirkung der Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason bei Vorliegen einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid bzw. Lenalidomid und Bortezomib wurde bereits in der Präklinik und in klinischen Studien gezeigt (Adams et al. 2009, Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016d, Rychak et al. 2016, Siegel et al. 2018a). Durch die Kombination des etablierten Therapieregimes aus Pomalidomid und Dexamethason mit dem bekannten und in der Versorgungspraxis bewährten Proteasominhibitor Bortezomib wurde sowohl die Wirkung von Pomalidomid bei Lenalidomid-Refraktärität als auch der ebenfalls bewährte synergistische Effekt aus IMiD® und Proteasominhibitor in dieser Dreifach-Kombinationstherapie genutzt, um eine möglichst optimale tumorizide Wirkung, insbesondere im Hinblick auf die intratumorale Heterogenität, zu erzielen (Celgene Europe B.V. 2018, Richardson et al. 2019).

Schlussfolgerung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pomalidomid

Durch den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid in frühen Therapielinien stellen Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten im klinischen Versorgungsalltag eine wachsende Population dar. Aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft des Multiplen Myeloms konnte diese Patientenpopulation in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert werden (San-Miguel et al. 2014, Lonial et al. 2015, Stewart et al. 2015a, Dimopoulos et al. 2016a, Dimopoulos et al. 2016b, Moreau et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Folglich steht für diese Patienten kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches deren therapeutischen Bedarf adäquat adressiert.

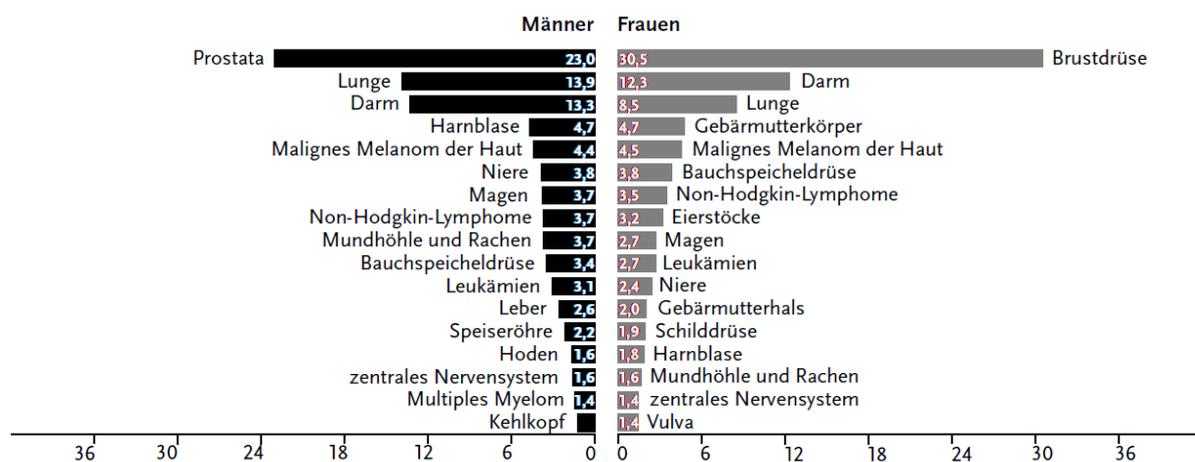
Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es sich bei der Studie MM-007 um die erste Phase III-Studie zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms handelt, die die Population der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten in einem dem Versorgungsalltag entsprechenden Ausmaß abbildet. Für dieses Patientenkollektiv steht damit eine wirksame neue Dreifach-Kombinationstherapie aus synergistisch wirkenden und bewährten Standardtherapien bereits ab der zweiten Therapielinie zur Verfügung, die dazu beiträgt, den therapeutischen Bedarf dieser wachsenden Patientenpopulation bereits in der frühen Phase der Therapie zu decken.

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.

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland wurden die gemeinsame Publikation des ZfKD (Zentrums für Krebsregisterdaten) und der GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.) „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ in der 11. Auflage des RKI (Robert Koch-Institut), im Folgenden RKI-Bericht genannt, sowie eine Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD herangezogen (RKI und GEKID 2017, RKI 2018a, RKI 2018b). Bei den Daten des RKI-Berichts handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Derzeit ist noch keine flächendeckende und vollzählige Datenerfassung über die epidemiologischen Krebsregister erreicht, weshalb die vom RKI berichtete Zahl der jährlich in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden ist. Die Daten des RKI-Berichts gelten mit einer im Jahr 2014 geschätzten Vollzähligkeit von mindestens 90 % in zwölf, bzw. 95 % in sieben Bundesländern dennoch als allgemein akzeptierte Datenquelle für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland und wurden für Nutzenbewertungen im Bereich des Multiplen Myeloms bereits herangezogen (RKI und GEKID 2017).

Laut RKI-Bericht erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 480.000 Personen neu an Krebs. Das Multiple Myelom macht bezogen auf die häufigsten Tumorlokalisationen weniger als 2 % aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus (RKI und GEKID 2017). Daher handelt es sich beim Multiplen Myelom um eine seltene Erkrankung. Der prozentuale Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland in den Jahren 2013-2014 gemäß RKI-Bericht ist in Abbildung 3-3 dargestellt.



Quelle: Modifiziert nach (RKI und GEKID 2017)

Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland in den Jahren 2013-2014 gemäß RKI-Bericht

Es ist anzumerken, dass das Multiple Myelom im RKI-Bericht anhand des Klassifikationssystems der WHO (World Health Organization) mit dem ICD-10-Code C90 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10) erfasst wird. Der ICD-10-Code C90 „Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“ umfasst neben dem Multiplen Myelom (C90.0) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (C90.3) (RKI und GEKID 2017). Es werden keine Angaben zum Anteil der jeweiligen Subkategorien gemacht.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer Diagnose der jeweiligen Subkategorie mit dem ICD-10-Code C90.0-90.3 wurde auf die Daten der Landeskrebsregister Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein zurückgegriffen (Amgen GmbH 2015). Daraus ergab sich, dass der Anteil an Patienten mit dem ICD-10-Code C90.0 in den Jahren 2010 und 2011 im Mittel 96,5 % (95,6-97,2 %) betrug (Amgen GmbH 2015). In der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Herleitung der Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurde diese Diskrepanz berücksichtigt und die Grundgesamtheit um den Anteil von Patienten mit einer Diagnose der Subkategorien mit dem ICD-10-Code C90.1-90.3 korrigiert. Da die Anzahl der Patienten mit dem ICD-10-Code C90.0 im Ergebnis allerdings nur geringfügig von der Anzahl der Patienten mit dem ICD-10-Code C90 abweicht, wurden für die folgende Beschreibung und Prognose der Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 die Analysen des RKI-Berichts unverändert herangezogen.

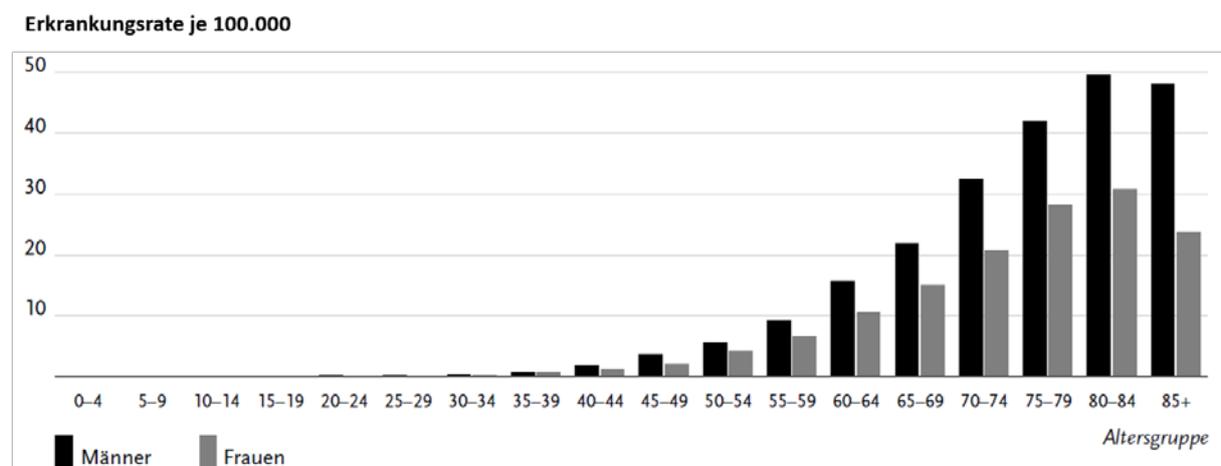
Laut RKI-Bericht betrug die Inzidenz für das Multiple Myelom im Jahr 2014 2.960 Neuerkrankungen bei Frauen und 3.550 Neuerkrankungen bei Männern (Tabelle 3-7) (RKI und GEKID 2017). Die 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2014 wurde angegeben mit insgesamt 20.300 Personen (9.200 Frauen und 11.100 Männer) und die 10-Jahresprävalenz mit 28.800 Personen (13.300 Frauen und 15.500 Männer).

Die geschlechtsspezifischen Inzidenzen und Prävalenzen des Multiplen Myeloms für das Jahr 2014 sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz für das Multiple Myelom im Jahr 2014 gemäß RKI-Bericht

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt
Inzidenz			
2014	2.960	3.550	6.510
5-Jahresprävalenz			
2014	9.200	11.100	20.300
10-Jahresprävalenz			
2014	13.300	15.500	28.800
Quelle: Modifiziert nach (RKI und GEKID 2017)			

Wie anhand der altersspezifischen Erkrankungsrate in Abbildung 3-4 deutlich wird, steigt das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken im höheren Alter an. Gemäß RKI-Bericht lag das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2013-2014 für Frauen bei 74 Jahren und für Männer bei 72 Jahren. Der Anteil der Erkrankungen, die vor dem 45. Lebensjahr auftraten, machte lediglich etwa 2 % der gesamten Erkrankungen aus. Danach war unabhängig vom Geschlecht mit ansteigendem Alter ein Anstieg der Erkrankungsrate zu beobachten, wobei in der achten Lebensdekade der höchste Wert erreicht wurde. Wie in Abbildung 3-4 zu sehen, traten in den Jahren 2013-2014 keine Fälle von Patienten, die jünger als 20 Jahre waren, auf (RKI und GEKID 2017). In der Gesamtschau wird deutlich, dass die Erkrankungsrate in allen Altersgruppen bei Männern höher liegt als bei Frauen. Die altersspezifische Erkrankungsrate für die Jahre 2013-2014 ist in Abbildung 3-4 dargestellt.



Quelle: Modifiziert nach (RKI und GEKID 2017)

Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht für ICD-10-Code C90 in Deutschland in den Jahren 2013-2014 gemäß RKI-Bericht

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

Inzidenz

Laut DGHO ist die Zahl der Neuerkrankungen beim Multiplen Myelom in den letzten zehn Jahren gestiegen und es muss auch weiterhin mit einem Anwachsen der Fallzahlen gerechnet werden. Dies ist insbesondere auf die Veränderung der Bevölkerungsstruktur zurückzuführen (DGHO 2018).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Bevölkerungsentwicklung prognostizierte das RKI die Inzidenz des Multiplen Myeloms für das Jahr 2018 auf insgesamt 7.000 Neuerkrankungen, davon 3.100 Frauen und 3.900 Männer (RKI und GEKID 2017). Die RKI-Prognose der Inzidenz für das Multiple Myelom im Jahr 2018 ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz für das Multiple Myelom im Jahr 2018 gemäß RKI-Bericht

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt
Inzidenz-Prognose RKI			
2018	3.100	3.900	7.000
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach (RKI und GEKID 2017)			

Für die Prognose der Inzidenz des Multiplen Myeloms in den nächsten fünf Jahren wurde zunächst eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz ermittelt. Die Grundlage dafür bildete eine Datenbankabfrage beim ZfKD, welches die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammenfasst. Diese interaktive Datenbank liefert Informationen zu Neuerkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten sowie Prävalenzen bestimmter Krebsarten. Mithilfe der Wertefilter und unter Verwendung des übergeordneten ICD-10-Codes C90 wurden sowohl die Daten zur Inzidenz als auch zur 5-Jahresprävalenz der Jahre 2009-2014 für das Multiple Myelom abgefragt (RKI 2018a, RKI 2018b). Aufgrund der oben beschriebenen Limitationen bezüglich der Vollständigkeit der Datenerfassung in den Landeskrebsregistern wurde der Abfragezeitraum auf die aktuelleren Jahre 2009-2014 begrenzt.

Tabelle 3-9 bildet die abgefragte Inzidenz der Jahre 2009-2014 sowie die selbst ermittelte mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz ab. Die Daten des ZfKD spiegeln die Zunahme der Neuerkrankungsfälle in den letzten Jahren wider. Basierend auf den Fallzahlen der Neuerkrankungen in den Jahren 2009-2014 ergab sich eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 0,39 %.

Tabelle 3-9: Inzidenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2009-2014 gemäß ZfKD und daraus berechnete mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz des Multiplen Myeloms

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt	%-Differenz zum Vorjahr ^a
Inzidenz^b				
2009	2.987	3.420	6.407	-
2010	2.941	3.484	6.425	0,28
2011	3.099	3.753	6.852	6,65
2012	3.083	3.758	6.841	-0,16
2013	2.943	3.674	6.617	-3,27
2014	2.957	3.556	6.513	-1,57
				Mittelwert: 0,39 %
a: Die Differenz zum Vorjahr wurde kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet.				
b: Basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD mit Abrufdatum 18.06.2018 und Datenstand vom 29.11.2017.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Modifiziert nach (RKI 2018b, Celgene GmbH 2019)				

Die Steigerungsrate von 0,39 % wurde herangezogen, um die Inzidenz für die Jahre 2019-2024 herzuleiten. Als Grundgesamtheit wurde die in Tabelle 3-8 dargestellte RKI-Prognose der Inzidenz für das Jahr 2018 verwendet. Da die im RKI-Bericht dargestellten Daten, wie eingangs beschrieben, noch nicht auf einer flächendeckenden und vollzähligen Erhebung beruhen, sind sie mit Unsicherheit verbunden. Um diese Unsicherheit zu adressieren, wurde das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses Intervall gibt die Unter- und Obergrenze zu einem Konfidenzniveau von 95 % an. Die Berechnung erfolgte unter Berücksichtigung der aktuellen 13. Bevölkerungsvorausberechnung gemäß DESTATIS (Statistischen Bundesamt) mit dem Stand vom 31.12.2013 anhand folgender Formel (DESTATIS 2018):

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETAINV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n-k+1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETAINV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k+1; n-k\right)$$

n = Analytestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung)

k = Studienwert (Inzidenz bzw. 5-Jahresprävalenz)

$\alpha = 0,05$

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate und unter Verwendung des Clopper-Pearson-Intervalls zur Darstellung der Unter- und Obergrenze wurde die vom RKI für das Jahr 2018 prognostizierte Inzidenz für die Jahre 2019-2024 fortgeschrieben (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2019-2024

Jahr	Mittelwert ^a	Untergrenze ^{a, b}	Obergrenze ^{a, b}
Inzidenz-Prognose RKI 2018	7.000	6.837	7.166
2019	7.027	6.864	7.193
2020	7.054	6.890	7.221
2021	7.082	6.918	7.249
2022	7.110	6.946	7.277
2023	7.138	6.973	7.306
2024	7.166	7.001	7.334

a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.
b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (RKI und GEKID 2017, Celgene GmbH 2019)

Ausgehend von einer vom RKI prognostizierten Inzidenz von 7.000 Patienten für das Jahr 2018 berechnete sich für das Jahr 2019 eine Inzidenz von 7.027 Patienten (Spanne: 6.864-7.193). Bei einer Trend-Fortschreibung beträgt die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2024 7.166 Patienten (Spanne: 7.001-7.334).

Prävalenz

Der RKI-Bericht enthält keine Prognose für die Entwicklung der Prävalenz des Multiplen Myeloms (RKI und GEKID 2017). Als Grundgesamtheit wurde daher die 5-Jahresprävalenz des Jahres 2014 aus dem aktuellen RKI-Bericht verwendet. Basierend auf den Zahlen zur 5-Jahresprävalenz der ZfKD-Datenbankabfrage für die Jahre 2009-2014 wurde, wie ebenfalls im Abschnitt zur Inzidenz beschrieben, eine mittlere jährliche Steigerungsrate ermittelt (Tabelle 3-11), um die Prävalenz im darauffolgenden Schritt, unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate, fortzuschreiben.

Die in Tabelle 3-11 dargestellte Datenbankabfrage zeigt analog zum Abschnitt Inzidenz im Zeitraum 2009-2014 einen Anstieg der 5-Jahresprävalenz (RKI 2018a). Aus den 5-Jahresprävalenzen der Jahre 2009-2014 ergab sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,44 %.

Tabelle 3-11: 5-Jahresprävalenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2009-2014 gemäß ZfKD und mittlere jährliche Steigerungsrate der 5-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt	%-Differenz zum Vorjahr ^a
5-Jahresprävalenz^b				
2009	8.923	9.965	18.888	-
2010	8.984	10.172	19.156	1,42
2011	9.137	10.592	19.729	2,99
2012	9.232	10.915	20.147	2,12
2013	9.190	11.078	20.268	0,60
2014	9.173	11.105	20.278	0,05
				Mittelwert: 1,44 %
a: Die Differenz zum Vorjahr wurde kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet.				
b: Basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD mit Abrufdatum 18.06.2018 und Datenstand vom 29.11.2017.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (RKI 2018a, Celgene GmbH 2019)				

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate und unter Verwendung des Clopper-Pearson-Intervalls zur Darstellung der Unter- und Obergrenze wurde die vom RKI für das Jahr 2014 berichtete 5-Jahresprävalenz für die Jahre 2019-2024 fortgeschrieben und in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prognostizierte Änderung der Prävalenz für das Multiple Myelom in den Jahren 2019-2024

Jahr	Mittelwert ^a	Untergrenze ^{a, b}	Obergrenze ^{a, b}
5-Jahresprävalenz RKI 2014	20.300	20.022	20.581
2019	21.800	21.512	22.091
2020	22.113	21.823	22.406
2021	22.430	22.137	22.725
2022	22.752	22.457	23.050
2023	23.079	22.782	23.379
2024	23.410	23.111	23.712
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.			
b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall.			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Modifiziert nach (RKI und GEKID 2017, Celgene GmbH 2019)			

Für das Jahr 2019 berechnete sich eine Prävalenz von 21.800 Patienten (Spanne: 21.512-22.091). Bei einer Trend-Fortschreibung beläuft sich die Zahl im Jahr 2024 auf 23.410 Patienten (Spanne: 23.111-23.712).

Die für das Jahr 2019 prognostizierte Prävalenz des Multiplen Myeloms (21.800 Patienten; Spanne: 21.512-22.091) wurde in Abschnitt 3.2.4 als Grundgesamtheit für die Herleitung der Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet herangezogen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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.

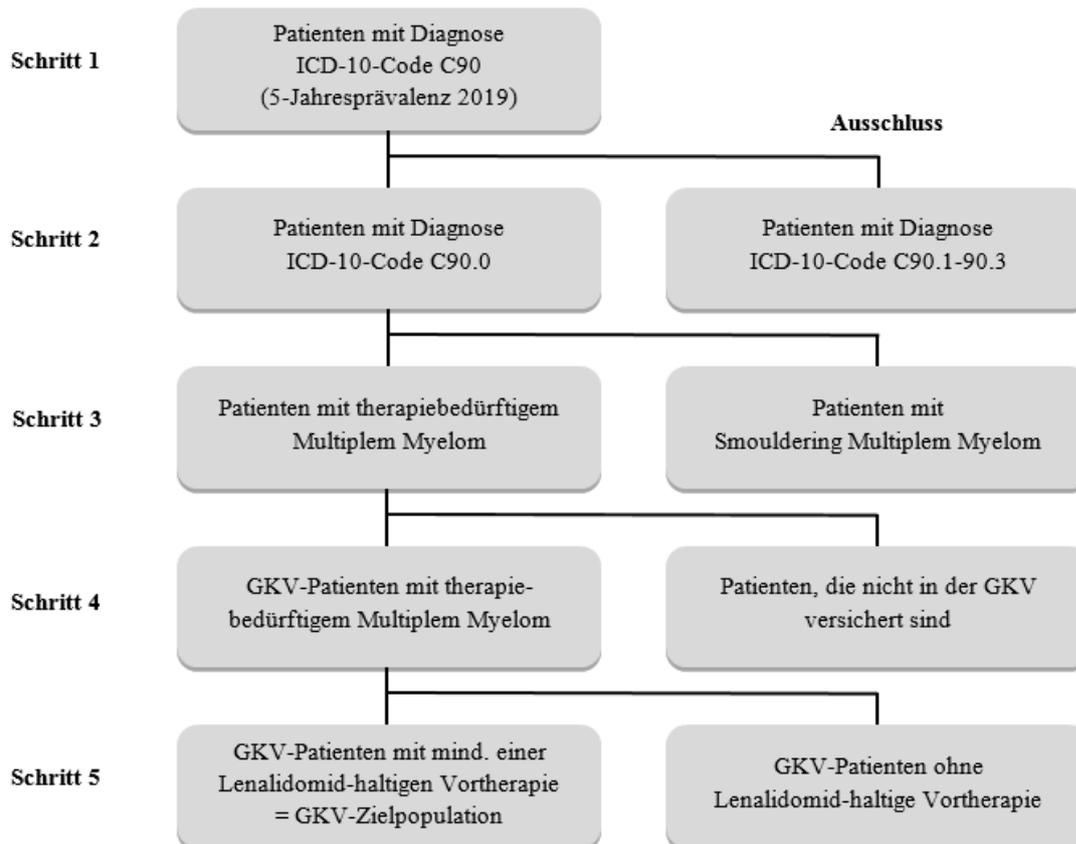
Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).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

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	3.649 (3.426-3.872) ^b	3.255 (3.056-3.454) ^c
<p>a: Bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in GKV und PKV. Der Anteil Lenalidomid-vorbehandelter Patienten liegt in der GKV bei ca. 19,6 % (Navi4Healthcare GmbH 2019). Dieser wurde angewendet auf die Anzahl der Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom in GKV und PKV, unter der Annahme, dass sich der Anteil Lenalidomid-vorbehandelter Patienten zwischen GKV und PKV nicht unterscheidet.</p> <p>c: Anteil von 89,2 % GKV-Versicherten an der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene GmbH 2019)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Die Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet entspricht erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Für diese Zielpopulation liegt keine Datenquelle vor, die die Anzahl der Patienten quantifiziert. Die Anzahl der Patienten in der GKV (gesetzliche Krankenversicherung) in der Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet (im Folgenden GKV-Zielpopulation genannt) wurde daher, wie in Abbildung 3-5 dargestellt, in mehreren Schritten hergeleitet.



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3-5: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet
(Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.)

Im Folgenden wird die Vorgehensweise bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet in den dargestellten Herleitungsschritten im Detail erläutert und entsprechende Unsicherheiten diskutiert. Die Berechnung erfolgte in Microsoft® Excel, wobei die ermittelten Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet wurden.

Schritt 1

Als Grundlage für die Herleitung der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wird die im Abschnitt 3.2.3 auf Basis der Angaben im RKI-Bericht und der Annahme einer konstanten jährlichen Steigerungsrate prognostizierte 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2019 herangezogen (RKI und GEKID 2017, Celgene GmbH 2019). Zur Berücksichtigung der Unsicherheit bei der Prognose der 5-Jahresprävalenz wurde, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Die ermittelten Patientenzahlen für das Jahr 2019 sind in folgender Tabelle 3-14 nochmal dargestellt.

Tabelle 3-14: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Gesamt (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90	(Celgene GmbH 2019)	-	21.800 (21.512-22.091) ^b
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In Schritt 1 zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid wird somit für das Jahr 2019 eine Patientenzahl von 21.800 (21.512-22.091) mit einer ICD-10-Code C90 Diagnose zugrunde gelegt.

Obwohl in das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid ausschließlich erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom fallen, ist bei der Herleitung der Zielpopulation kein separater Schritt zum Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren notwendig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Prognose der Prävalenz für das Jahr 2019, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, basierend auf Patientenzahlen des Jahres 2014 aus dem RKI-Bericht erfolgte. Myelom-Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten und auch im Jahr 2014 traten gemäß RKI-Bericht keine Fälle von Patienten unter 20 Jahren auf (Abbildung 3-4) (RKI und GEKID 2017).

Schritt 2

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird im herangezogenen RKI-Bericht der Begriff „Multiples Myelom“ synonym für die genannte Diagnosegruppe „Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“ mit dem ICD-10-Code C90 verwendet (RKI und GEKID 2017). Der Wert für die vom RKI angegebene und der Herleitung zugrunde gelegte 5-Jahresprävalenz umfasst demnach nicht nur das Multiple Myelom, sondern zusätzlich auch die Plasmazellenleukämie (ICD-10-Code C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (ICD-10-Code C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (ICD-10-Code C90.3). Um die Patienten mit einer ICD-10-Code C90.0 Diagnose zu bestimmen, wurde daher in Schritt 2 der Herleitung der Anteil der Patienten mit ICD-10-Code C90.1-3 Diagnose ermittelt und von der zugrunde gelegten Patientenzahl mit einer ICD-10-Code C90 Diagnose abgezogen.

Die Daten der Landeskrebsregister Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein lieferten für die Jahre 2010 und 2011 Inzidenzzahlen aufgetrennt nach den Subkategorien des Diagnoseschlüssels ICD-10-Code C90 (Amgen GmbH 2015). Ausgehend von diesen Daten wurde in vorausgegangenen Nutzendossiers ein Anteil der Erkrankung Multiples Myelom mit dem ICD-10-Code C90.0 an allen Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10-Code C90 von 96,5 % (Spanne: 95,6-97,2 %) berichtet (Amgen GmbH 2015). Unter der Annahme, dass diese Verteilung auf alle Bundesländer und die Prävalenzzahlen übertragbar ist, wurde der so ermittelte Anteil auf die zugrunde gelegte Patientenzahl mit einer ICD-10-Code C90 Diagnose angewendet. Die Anzahl der Patienten, die in die Subkategorie ICD-10-Code C90.0 fallen, ist Tabelle 3-15 zu entnehmen.

Tabelle 3-15: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 2)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90	(Celgene GmbH 2019)	-	21.800 (21.512-22.091) ^b
Schritt 2			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90.0	(Amgen GmbH 2015)	96,5 % (95,6-97,2 %)	21.037 (20.565-21.472) ^c
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. c: Spanne von 95,6-97,2 % Patienten mit ICD-10-Code C90.0 angewendet auf das zuvor ermittelte Clopper-Pearson-Intervall. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Wird der mittlere Anteilswert von 96,5 % auf die in Schritt 1 der Herleitung ermittelte Anzahl an Patienten mit ICD-10-Code C90 angewendet, errechnet sich daraus eine Anzahl von 21.037 Patienten (Spanne: 20.565-21.472) mit einer ICD-10-Code C90.0 Diagnose.

Schritt 3

Um die Anzahl therapiebedürftiger Patienten mit Multiplem Myelom zu ermitteln, wurde in Schritt 3 der Herleitung der Anteil der SMM-Patienten (siehe Abschnitt 3.2.1 für Beschreibung des SMM) bestimmt und von der in Schritt 2 ermittelten Patientenzahl mit einer ICD-10-Code C90.0 Diagnose abgezogen.

Der Anteil der Patienten mit einem SMM wurde in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von Pomalidomid auf Basis einer händischen Literaturrecherche ermittelt und beläuft sich im Mittel auf 11,5 % (Spanne: 8,0-15,0 %) (Celgene GmbH 2015). Übertragen auf die 21.037 Patienten mit der Diagnose ICD-10-Code C90.0 bedeutet es, dass 2.419 Patienten ein SMM aufweisen und damit herausgerechnet werden. Die mithilfe dieser Angabe ermittelte Anzahl therapiebedürftiger Patienten mit ICD-10-Code C90.0 (88,5 %; Spanne: 85,0-92,0 %) im Jahr 2019 ist in Tabelle 3-16 abgebildet.

Tabelle 3-16: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 3)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90	(Celgene GmbH 2019)	-	21.800 (21.512-22.091) ^b
Schritt 2			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90.0	(Amgen GmbH 2015)	96,5 % (95,6-97,2 %)	21.037 (20.565-21.472) ^c
Schritt 3			
Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom	(Celgene GmbH 2015)	88,5 % (85,0-92,0 %)	18.618 (17.480-19.754) ^d
<p>a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. c: Spanne von 95,6-97,2 % Patienten mit ICD-10-Code C90.0 angewendet auf das zuvor ermittelte Clopper-Pearson-Intervall. d: Spanne von 85,0-92,0 % Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom angewendet auf die in Schritt 2 ermittelte Unter- und Obergrenze. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Wird der mittlere Anteilswert von 88,5 % auf die in Schritt 2 der Herleitung ermittelte Anzahl an Patienten mit ICD-10-Code C90.0 angewendet, errechnet sich daraus eine Zahl von 18.618 therapiebedürftigen Myelom-Patienten (Spanne: 17.480-19.754).

Schritt 4

Bereits in Schritt 4 der Herleitung wird der Anteil der Patienten mit einer ICD-10-Code C90.0 Diagnose, der nicht in der GKV versichert ist, herausgerechnet. Dies liegt darin begründet, dass die im nachfolgenden Schritt 5 der Herleitung ermittelte Anzahl an Myelom-Patienten, die bereits eine Lenalidomid-haltige Vortherapie erhalten haben, anhand einer Sekundärdatenanalyse ermittelt wurde, welche auf GKV-Abrechnungsdaten basiert (Navi4Healthcare GmbH 2019). Um eine Vergleichbarkeit der Datenbasis herzustellen und die Anwendbarkeit des ermittelten Anteilswertes sicherzustellen, wurde die Anwendung des GKV-Anteils entsprechend vorgezogen.

Dazu wurden die Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten gemäß BMG (Bundesministerium für Gesundheit) und die Angaben zur deutschen Gesamtbevölkerung gemäß DESTATIS herangezogen. In den aktuellsten Angaben zum Jahr 2018 wird die Anzahl der GKV-Versicherten mit 72.781.000 beziffert (BMG 2019). Die Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug gemäß der 13. Bevölkerungsvorausberechnung im Jahr 2018 81.573.000 Personen (DESTATIS 2018). Daraus errechnet sich ein Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland von 89,2 %. Dieser GKV-Anteil wurde auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl an therapiebedürftigen Myelom-Patienten übertragen. Somit beträgt die Anzahl an therapiebedürftigen Myelom-Patienten, die in der GKV versichert sind, 16.607 Patienten (Spanne: 15.592-17.621) für das Jahr 2019. Die Anzahl der therapiebedürftigen Myelom-Patienten in der GKV ist in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 4)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90	(Celgene GmbH 2019)	-	21.800 (21.512-22.091) ^b
Schritt 2			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90.0	(Amgen GmbH 2015)	96,5 % (95,6-97,2 %)	21.037 (20.565-21.472) ^c
Schritt 3			
Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom	(Celgene GmbH 2015)	88,5 % (85,0-92,0 %)	18.618 (17.480-19.754) ^d
Schritt 4			
GKV-Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom	(BMG 2019)	89,2 %	16.607 (15.592-17.621) ^e
<p>a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. c: Spanne von 95,6-97,2 % Patienten mit ICD-10-Code C90.0 angewendet auf das zuvor ermittelte Clopper-Pearson-Intervall. d: Spanne von 85,0-92,0 % Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom angewendet auf die in Schritt 2 ermittelte Unter- und Obergrenze. e: Anteil von 89,2 % GKV-Versicherten angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Unter- und Obergrenze. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Schritt 5

Der Schritt 5 der Herleitung dient der Ermittlung derjenigen GKV-Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom, die mindestens eine Lenalidomid-haltige Vortherapie erhalten haben und somit der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet entsprechen. Zur Bestimmung des Anteilswertes der Patienten mit mindestens einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie liegen nach händischer Literaturrecherche keine öffentlich zugänglichen Daten vor, weshalb für die Quantifizierung der Anzahl dieser Patienten die Daten aus der unten beschriebenen Sekundärdatenanalyse herangezogen wurden.

Da gemäß Fachinformation die Behandlung mit Lenalidomid bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt werden soll (Celgene Europe B.V. 2019b), entsprechen die Patienten mit mindestens einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie denjenigen Patienten mit einer abgeschlossenen Lenalidomid-haltigen Therapie. Zur Definition einer abgeschlossenen Lenalidomid-haltigen Therapie wurden die Einschlusskriterien aus dem Studienprotokoll der Studie MM-007 „Patienten mit mindestens zwei aufeinander folgenden Zyklen Lenalidomid“ sowie „Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression“ herangezogen (siehe Abschnitt zur Beschreibung der Sekundärdatenanalyse).

Diese Sekundärdatenanalyse ergab, dass der Anteil der Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten bei ca. 19,6 % liegt. Von den ermittelten 16.607 GKV-Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom, fallen demzufolge im Mittel 3.255 Patienten (Spanne: 3.056-3.454) in die GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet. Die Anzahl der GKV-Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom, die bereits eine Lenalidomid-haltige Vortherapie erhielten, ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 5)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90	(Celgene GmbH 2019)	-	21.800 (21.512-22.091) ^b
Schritt 2			
Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90.0	(Amgen GmbH 2015)	96,5 % (95,6-97,2 %)	21.037 (20.565-21.472) ^c
Schritt 3			
Patienten mit therapie- bedürftigem Multiplem Myelom	(Celgene GmbH 2015)	88,5 % (85,0-92,0 %)	18.618 (17.480-19.754) ^d
Schritt 4			
GKV-Patienten mit therapie- bedürftigem Multiplem Myelom	(BMG 2019)	89,2 %	16.607 (15.592-17.621) ^e
Schritt 5			
GKV-Patienten mit therapie- bedürftigem Multiplem Myelom und mind. einer Lenalidomid- haltigen Vortherapie = GKV-Zielpopulation	(Navi4Healthcare GmbH 2019)	19,6 %	3.255 (3.056-3.454) ^f
<p>a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. c: Spanne von 95,6-97,2 % Patienten mit ICD-10-Code C90.0 angewendet auf das zuvor ermittelte Clopper-Pearson-Intervall. d: Spanne von 85,0-92,0 % Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom angewendet auf die in Schritt 2 ermittelte Unter- und Obergrenze. e: Anteil von 89,2 % GKV-Versicherten angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Unter- und Obergrenze. f: Anteil von 19,6 % Lenalidomid-vorbehandelter Patienten angewendet auf die in Schritt 4 ermittelte Unter- und Obergrenze. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Beschreibung der Sekundärdatenanalyse

Um den prozentualen Anteil der Myelom-Patienten zu bestimmen, welche mit Lenalidomid vorbehandelt sind, wurde der Dienstleister Navi4Healthcare mit einer Sekundärdatenanalyse basierend auf ambulanten GKV-Rezeptdaten beauftragt (Navi4Healthcare GmbH 2019).

Als Grundlage der Sekundärdatenanalyse dient die Datenbank *Patient INSIGHTS*, welche vom Informationsdienstleister INSIGHT Health bezogen wurde. Hierbei handelt es sich um einen Datensatz ambulanter Medikationshistorien von über 40 Millionen anonymisierten Patienten, die in der Regel bis zu fünf Jahre nachverfolgbar sind. Die Datenerhebung erfolgt über Apothekenrechenzentren und erfasst ca. 55 % aller bundesweit eingelösten GKV-Rezepte. Zum Abgleich der ermittelten Patientenzahlen mit den öffentlich verfügbaren Prävalenzzahlen des RKI erfolgte eine Hochrechnung auf die GKV mittels der ebenfalls von INSIGHT Health bezogenen Datenquelle *NVI-Plus* (Nationale VerordnungsInformation), welche den Gesamtmarkt der ambulant verschriebenen Fertigarzneimittel nahezu vollständig und den der ambulant verschriebenen Zubereitungen zu ca. 85 % abdeckt. Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil an Myelom-Patienten in beiden Datensätzen vergleichbar ist. Einschränkend ist anzumerken, dass aufgrund der Datenquelle lediglich der ambulante GKV-Markt abgedeckt ist. Der Markt der privaten Krankenversicherungen ist nicht berücksichtigt. Die Abgabe von Klinikambulanzen ist dann Bestandteil der Analyse, wenn die Rezeptabrechnung über ein Apothekenrechenzentrum erfolgt ist. Der rein stationäre Anteil wird in der Analyse nicht berücksichtigt, ist allerdings auch aufgrund des überwiegend ambulanten Einsatzes von Lenalidomid und Pomalidomid vernachlässigbar.

Aus dem Datensatz *Patient INSIGHTS* wurden in mehreren Schritten diejenigen GKV-Versicherten bestimmt, die gemäß vordefinierter Kriterien der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet entsprechen (Navi4Healthcare GmbH 2019). Als Grundgesamtheit wurden aus dem Ursprungsdatensatz alle GKV-Versicherten mit mindestens zwei abgerechneten GKV-Rezepten seit 01.01.2014 betrachtet. Aus der Grundgesamtheit wurden die Patienten mit Multiplem Myelom bestimmt. Da es sich bei der Datenbasis ausschließlich um ambulant abgerechnete GKV-Rezeptdaten handelt, lagen keine Informationen zur Diagnose des jeweiligen Patienten vor. Die Diagnose musste demzufolge über die jeweilige Medikationshistorie abgeleitet werden.

Es wurden entsprechend ausschließlich Patienten in die Analyse eingeschlossen, die im Zeitraum 01.01.2014-31.12.2017 eine Verordnung eines gemäß Fachinformation zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenen Wirkstoffes hatten. Zudem wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die anhand ihrer Medikationshistorie unter Einbeziehung der relevanten Fachinformationen und medizinischen Leitlinien anderen hämatologischen Indikationen zuzuordnen waren. Um sicherzustellen, dass nur diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die noch therapierbar waren, also beispielsweise weder verstorben noch stationär palliativ behandelt wurden oder das Versicherungssystem gewechselt hatten, wurden diejenigen Myelom-Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die seit dem 01.01.2017 kein ambulant abgerechnetes GKV-Rezept irgendeines Arzneimittels aufwiesen.

Im letzten Schritt der Analyse wurde der Anteilswert an Myelom-Patienten in der GKV ermittelt, der bereits mit einem Lenalidomid-haltigen Regime vortherapiert war. Zur Definition einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie wurden die Einschlusskriterien aus dem Studienprotokoll der Studie MM-007 „Patienten mit mindestens zwei aufeinander folgenden

Zyklen Lenalidomid“ sowie „Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression“ als Orientierung herangezogen. Somit wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mindestens zwei aufeinanderfolgende Verordnungen von Lenalidomid im Zeitraum 01.01.2014-31.12.2017 aufwiesen. Als Anzeichen für eine Krankheitsprogression wird im Rahmen dieser Analyse der Abschluss eines Lenalidomid-haltigen Regimes verstanden. Eine Lenalidomid-haltige Therapie wurde als abgeschlossen erachtet, wenn der Patient bereits eine nachfolgende Myelom-Therapie mit einem von der Vortherapie abweichenden Therapieregime, das auch erneut Lenalidomid enthalten konnte, begonnen oder abgeschlossen hatte. Die detaillierte Beschreibung der Analyse Kriterien ist dem beigefügten Report von Navi4HealthCare zu entnehmen (Navi4Healthcare GmbH 2019).

Die beschriebene Sekundärdatenquelle mit abgerechneten GKV-Rezepten von über 40 Millionen anonymisierten Patienten bietet eine breite Abdeckung und gleichzeitig eine hohe Aktualität des Datensatzes. Der Aspekt der Aktualität ist insbesondere im Hinblick auf die Vortherapie mit einem Lenalidomid-haltigen Regime relevant, da Lenalidomid seit den Zulassungserweiterungen in den letzten Jahren verstärkt in frühen Therapielinien eingesetzt wird. Nichtsdestotrotz führen die Indikationszuordnung sowie die Definition einer Krankheitsprogression über die Medikationshistorie zu einer gewissen Unsicherheit der Analyse. Die detaillierte Beschreibung der möglichen Unter- und Überschätzungen ist dem beigefügten Report von Navi4HealthCare zu entnehmen (Navi4Healthcare GmbH 2019).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Nicht quantifizierbar	3.255 (3.056-3.454) ^a
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Beschreibung und Charakterisierung des Multiplen Myeloms wurden relevante Publikationen durch eine orientierende, händische Literaturrecherche (Suchzeitpunkt: 02.04.2019) identifiziert.

Die Herleitung der therapiebedürftigen Patienten mit Multiplem Myelom erfolgte in Anlehnung an bereits veröffentlichte Nutzendossiers basierend auf Daten des RKI. Aus der Publikation „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ wurden die bundesweit erhobenen Daten zur Inzidenz, Prävalenz und Prognosen herangezogen. Zur Berechnung des Anteils der gesetzlich Versicherten in der deutschen Bevölkerung wurden die Daten gemäß DESTATIS verwendet. Die Quantifizierung der Patienten, die bereits eine Lenalidomid-haltige Therapie erhalten haben, wurde anhand der Auswertung der Datenbanken *Patient INSIGHTS* und *NVI-Plus* durch Navi4Healthcare vorgenommen.

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. Abedinpour F., Ostermann H., et al. 2017. Klinik. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
2. Adams M., Schafer P., et al. 2009. The anti-proliferative effect of lenalidomide on MM cells in vitro is ameliorated by prior exposure to pomalidomide, an agent with activity against lenalidomide resistant MM cells. 51st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 5-8, 2009, New Orleans, Louisiana.
3. Agarwal A., Chow E., et al. 2017. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 17(2): 69-77.
4. Amgen GmbH. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) Modul 3 A - Kyprolis® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
5. Attal M., Lauwers-Cances V., et al. 2017. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med 376(14): 1311-1320.
6. Avet-Loiseau H., Leleu X., et al. 2010. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). J Clin Oncol 28(30): 4630-4634.
7. Barlogie B., Jagannath S., et al. 1997. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 89(3): 789-793.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2019. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2007-2018, Stand März 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf
9. Borrello I. 2012. Can we change the disease biology of multiple myeloma? Leuk Res 36 Suppl 1: S3-12.
10. Boudreaux J.S., Touzeau C., et al. 2017. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. Expert Rev Hematol 10(3): 207-215.
11. Brimnes M.K., Vangsted A.J., et al. 2010. Increased level of both CD4+FOXP3+ regulatory T cells and CD14+HLA-DR^{low} myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma. Scand J Immunol 72(6): 540-547.
12. Castelli R., Gualtierotti R., et al. 2013. Current and emerging treatment options for patients with relapsed myeloma. Clin Med Insights Oncol 7: 209-219.
13. Cavo M., Gay F., et al. 2017. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed Multiple Myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 Study. 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 9-12, 2017, Atlanta, GA.
14. Celgene Europe B.V. 2018. Studienbericht MM-007.

15. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
16. Celgene Europe B.V. 2019b. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
17. Celgene GmbH. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (IMNOVID®) - Modul 3 A - IMNOVID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
18. Celgene GmbH. 2019. Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.
19. ClinicalTrials.gov. 2018a. Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172?term=NCT02252172&rank=1>
20. ClinicalTrials.gov. 2018b. IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850524?term=NCT01850524&rank=1>
21. ClinicalTrials.gov. 2018c. Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma (ELOQUENT-1).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335399?term=NCT01335399&rank=1>
22. Cook G. & Campbell J.D. 1999. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev* 13(3): 151-162.
23. Cornell R.F. & Kassim A.A. 2016. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant* 51(4): 479-491.
24. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2018. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2018. Multiples Myelom. Leitlinie.
26. Dietzfelbinger H., Lamerz R., et al. 2017a. Prognostische Faktoren. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
27. Dietzfelbinger H. & Straka C. 2017b. Geschichte des multiplen Myeloms. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
28. Dimopoulos M.A., Orłowski R.Z., et al. 2015. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 100(1): 100-106.
29. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2016a. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1): 27-38.
30. Dimopoulos M.A., Oriol A., et al. 2016b. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(14): 1319-1331.

31. Dimopoulos M.A., Oriol A., et al. 2016c. Supplement to: Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751. *N Engl J Med* 375(14): 1319-1331.
32. Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. 2016d. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 128(4): 497-503.
33. Dimopoulos M.A., Lonial S., et al. 2017. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *178(6): 896-905.*
34. Durie B.G. & Salmon S.E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36(3): 842-854.
35. European Medicine Agency (EMA). 2017. CHMP Assessment Report. Daratumumab Janssen-Cilag. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
36. Facon T., Dimopoulos M.A., et al. 2018. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131(3): 301-310.
37. Fonseca R., Abouzaid S., et al. 2017. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia* 31(9): 1915-1921.
38. Gay F., Oliva S., et al. 2015. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(16): 1617-1629.
39. Giralt S., Garderet L., et al. 2015. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(12): 2039-2051.
40. Greipp P.R., San Miguel J., et al. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23(15): 3412-3420.
41. Harousseau J.L. & Attal M. 2017. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 130(8): 963-973.
42. Holstein S.A. & McCarthy P.L. 2017. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs* 77(5): 505-520.
43. Horny H.P. & Sotlar K. 2017. Formenkreis der Plasmazellneoplasien. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
44. Hutchison C.A., Batuman V., et al. 2011. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 8(1): 43-51.
45. Jakubowiak A. 2012. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hematol* 49 Suppl 1: S16-32.
46. Janssen-Cilag International NV. 2018. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2018.

47. Joao C., Costa C., et al. 2014. Long-term survival in multiple myeloma. *Clin Case Rep* 2(5): 173-179.
48. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
49. Klein U., Jauch A., et al. 2011. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer* 117(10): 2136-2144.
50. Kumar S., Paiva B., et al. 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17(8): e328-e346.
51. Kumar S.K., Therneau T.M., et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 79(7): 867-874.
52. Kumar S.K., Rajkumar S.V., et al. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111(5): 2516-2520.
53. Kumar S.K., Lee J.H., et al. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 26(1): 149-157.
54. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., et al. 2017. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31(11): 2443-2448.
55. Kyle R.A., Remstein E.D., et al. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356(25): 2582-2590.
56. Lacy M.Q., Hayman S.R., et al. 2010. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 24(11): 1934-1939.
57. Lakshman A., Rajkumar S.V., et al. 2018. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 8(6): 59.
58. Lamerz R. 2017. Epidemiologie. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
59. Landgren O. & Iskander K. 2017. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med* 281(4): 365-382.
60. Larocca A., Mina R., et al. 2017. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget* 8(36): 60656-60672.
61. Laubach J., Garderet L., et al. 2016. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30(5): 1005-1017.
62. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373(7): 621-631.
63. Mai E.K., Haas E.M., et al. 2018. A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 8(3): 30.
64. McCarthy P.L., Holstein S.A., et al. 2017. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 35(29): 3279-3289.
65. Meadows J.P. & Mark T.M. 2013. Management of double-refractory multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 8(4): 253-260.

66. Miguel J.S., Weisel K., et al. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(11): 1055-1066.
67. Mithraprabhu S., Khong T., et al. 2017. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. *Leukemia* 31(8): 1695-1705.
68. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
69. Moreau P., Masszi T., et al. 2016a. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374(17): 1621-1634.
70. Moreau P., Weisel K.C., et al. 2016b. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS). *Leuk Lymphoma* 57(12): 2839-2847.
71. Moreau P., San Miguel J., et al. 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl_4): iv52-iv61.
72. Moreau P., Zamagni E., et al. 2019. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J* 9(4): 38.
73. Morgan G.J., Walker B.A., et al. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 12(5): 335-348.
74. Navi4Healthcare GmbH. 2019. PVd-Zielpopulation - Bestimmung der Zielpopulation von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd).
75. Nooka A.K. & Lonial S. 2016. Novel Combination Treatments in Multiple Myeloma. *Oncology (Williston Park)* 30(5): 451-465.
76. Noonan K., Marchionni L., et al. 2010. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 116(18): 3554-3563.
77. Noonan K. & Borrello I. 2011. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron* 4(3): 313-323.
78. Novartis Europharm Limited. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Farydak® Hartkapseln. Stand der Information: Juni 2018.
79. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2011. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 118(17): 4519-4529.
80. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014a. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371(10): 895-905.
81. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014b. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 32(6): 587-600.
82. Palumbo A., Avet-Loiseau H., et al. 2015. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33(26): 2863-2869.
83. Palumbo A., Chanan-Khan A., et al. 2016. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8): 754-766.

84. Quach H., Ritchie D., et al. 2010. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia* 24(1): 22-32.
85. Raab M.S., Cavo M., et al. 2016. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 175(1): 66-76.
86. Rajkumar S.V. 2013. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 88(3): 226-235.
87. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15(12): e538-548.
88. Rajkumar S.V. 2016. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 91(1): 90-100.
89. Reece D.E. 2011. Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 197-204.
90. Richardson P.G., Siegel D.S., et al. 2014. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 123(12): 1826-1832.
91. Richardson P.G., Oriol A., et al. 2019. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*.
92. Robert Koch-Institut (RKI). 2018a. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Plasmozytoms in Deutschland. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html
93. Robert Koch-Institut (RKI). 2018b. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Plasmozytoms in Deutschland. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html
94. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI und GEKID). 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014 (11. Ausgabe).
95. Romano A., Conticello C., et al. 2014. Salvage therapy of multiple myeloma: the new generation drugs. *Biomed Res Int* 2014: 456037.
96. Rychak E., Mendy D., et al. 2016. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *British Journal of Haematology*(172): 889-901.
97. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(11): 1195-1206.
98. San Miguel J.F., Weisel K.C., et al. 2015. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(10): 1334-1339.
99. Schmidmaier R., Bassermann F., et al. 2017. Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.

100. Schutt P., Brandhorst D., et al. 2006. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma* 47(8): 1570-1582.
101. Short K.D., Rajkumar S.V., et al. 2011. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 25(6): 906-908.
102. Siegel D., Schiller G., et al. 2018a. Safety and Efficacy of Pomalidomide+Low-Dose Dexamethasone immediately following Lenalidomide-based Treatment Failure in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 23rd Congress of European Hematology Association (EHA); June 14-17, 2018, Stockholm, Sweden.
103. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., et al. 2018b. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 36(8): 728-734.
104. Sonneveld P. & Broijl A. 2016. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 101(4): 396-406.
105. STADAPHARM GmbH. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Bortezomib STADA® 2,5 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2018.
106. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015a. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
107. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015b. Supplement to: Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
108. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2017. Therapeutisches Konzept. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka C. & Dietzfelbinger H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
109. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.
110. Touzeau C. & Moreau P. 2016. Pomalidomide in the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncol* 12(17): 1975-1983.
111. Usmani S.Z., Crowley J., et al. 2013. Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia* 27(1): 226-232.
112. van de Velde H., Londhe A., et al. 2017. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 98(3): 269-279.
113. Yong K., Delforge M., et al. 2016. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2): 252-264.

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 3-30 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-13 bis 3-30 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Pomalidomid (IMNOVID®) PZN: 14406214	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	4 mg oral 1 x täglich an d 1-14 eines 21 d-Zyklus	17	14
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673		1.-8. Zyklus: 1,30 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus ab dem 9. Zyklus: 1,30 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 8 eines 21 d-Zyklus	17	1.-8. Zyklus: 4 ab 9. Zyklus: 2
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		1.-8. Zyklus: 20 mg ^b oral an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21 d-Zyklus ab dem 9. Zyklus: 20 mg ^b oral an d 1, 2, 8, 9 eines 21 d-Zyklus	17	1.-8. Zyklus: 8 ab 9. Zyklus: 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus	17	4
pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) PZN: 07683692		30 mg/m ² KOF i. v. an d 4 eines 21 d-Zyklus	17	1
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus	8	4
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		20 mg oral an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21 d-Zyklus	8	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten des Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		1-4. Zyklus: 40 mg oral an d 1-4, 9-12, 17-20 eines 28 d-Zyklus ab dem 5. Zyklus: 40 mg oral an d 1-4 eines 28 d-Zyklus	13	1.-4. Zyklus: 12 ab 5. Zyklus: 4
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) PZN: 11617407	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1.-2. Zyklus: 10 mg/kg KG i. v. an d 1, 8, 15, 22 eines 28 d-Zyklus ab dem 3. Zyklus: 10 mg/kg KG i. v. an d 1, 15 eines 28 d-Zyklus	13	1.-2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13754427, 13721936, 13721965		1.-2. Zyklus: 28 mg oral an d 1, 8, 15, 22 eines 28 d-Zyklus ab dem 3. Zyklus: 28 mg oral an d 1, 15 eines 28 d-Zyklus 40 mg oral an d 8, 22 eines 28 d-Zyklus	13	4
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN: 12405564, 12405570, 11182843	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF i. v. an d 1 und 2 eines 28 d-Zyklus 27 mg/m ² KOF i. v. an d 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus ab dem 2. Zyklus: 27 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus ab dem 13. Zyklus: 27 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 2, 15, 16 eines 28 d-Zyklus	13	1.-12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	13	21

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		40 mg oral oder i. v. an d 1, 8, 15 und 22 eines 28 d-Zyklus	13	4
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN: 12405564, 12405570, 11182843	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF i. v. an d 1 und 2 eines 28 d-Zyklus. 56 mg/m ² KOF i. v. an d 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus ab dem 2. Zyklus: 56 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus	13	6
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		20 mg oral oder i. v. an d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 eines 28 d-Zyklus	13	8
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX®) PZN: 11564467, 11564473	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 16 mg/kg KG i. v. Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen Folgejahre: 16 mg/kg KG i. v. alle 4 Wochen	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13	1
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		40 mg oral an den an d 1, 8, 15, 22 eines 28 d-Zyklus	13	1.-2. Zyklus: 0° 3.-6. Zyklus: 2° ab 7. Zyklus: 3° Folgejahre: 3°

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX®) PZN: 11564467, 11564473	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 16 mg/kg KG i. v. Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen Folgejahre: 16 mg/kg KG i. v. alle 4 Wochen	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13	1
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673		1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus	8	4
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		20 mg oral oder i. v. an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21 d-Zyklus	8	1.-3. Zyklus: 6 ^d 4.-8. Zyklus: 7 ^d
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Die Dosierung von 20 mg gilt für die Patientengruppe im Alter von 75 Jahren oder jünger, während für Patienten im Alter über 75 Jahren eine Dosierung von 10 mg empfohlen wird. c: Unter Berücksichtigung der aktuellsten G-BA-Beschlüsse im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid wird Dexamethason an den Tagen der Verabreichung von Daratumumab als Prä- bzw. Postmedikation (je 20 mg) gegeben. d: Unter Berücksichtigung der aktuellsten G-BA-Beschlüsse im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid wird Dexamethason an den Tagen der Verabreichung von Daratumumab als Prämedikation (20 mg) gegeben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Europe B.V. 2018, Janssen-Cilag International NV 2018a, Janssen-Cilag International NV 2018b, STADAPHARM GmbH 2018, BMS 2019, Celgene Europe B.V. 2019a, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Folgenden werden die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen näher beschrieben. Als Grundlage dienten in erster Linie die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Es wurden nur Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Individuelle Dosisanpassungen, welche gemäß Fachinformationen z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten empfohlen sind, wurden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden verschiedene Nutzendossiers, deren Bewertungen und Beschlüsse herangezogen. Dies beinhaltet insbesondere die Dossiers und Beschlüsse zu Daratumumab (Verfahrensbeginn 15.08.2017),

Carfilzomib (Verfahrensbeginn 15.08.2017) und Pomalidomid (Verfahrensbeginn 01.09.2013 mit aufgehobenem Beschluss und der Neubewertung mit Verfahrensbeginn am 01.10.2015) (G-BA 2016, G-BA 2018a, G-BA 2018b).

Die Berechnung des Verbrauchs und der Kosten der Arzneimittel sowie der Jahrestherapiekosten erfolgte mit Microsoft® Excel unter Verwendung nicht gerundeter Werte. Bei der Berechnung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr wurden die Werte kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet und für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Die zugehörigen Berechnungen sind in den folgenden Abschnitten des Dossiers dargestellt (Celgene GmbH 2019). Alle sonstigen Werte werden auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Die Dosierung von Pomalidomid wurde der Fachinformation von IMNOVID® entnommen (Celgene Europe B.V. 2019b). Es wird empfohlen, Pomalidomid einmal täglich an den Tagen 1-14 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 4 mg oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 14 Behandlungstagen. Die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres durch die vorgegebene Zykluslänge von 21 Tagen ergibt eine jährliche Anzahl von rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen.

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Die Dosierung von Bortezomib wurde der Fachinformation von IMNOVID® entnommen (Celgene Europe B.V. 2019b). Es wird empfohlen, Bortezomib in Zyklus 1-8 zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von 1,30 mg/m² KOF (Körperoberfläche) zu verabreichen.

Ab Zyklus 9 erfolgt die Behandlung mit Bortezomib in derselben Dosierung einmal wöchentlich an den Tagen 1 und 8. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen in Zyklus 1-8 und 2 Behandlungstagen ab Zyklus 9. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Pomalidomid ergeben sich insgesamt rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von IMNOVID® entnommen (Celgene Europe B.V. 2019b). Es wird empfohlen, Dexamethason in Zyklus 1-8 viermal wöchentlich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus oral in einer Dosis von 20 mg zu verabreichen. Ab Zyklus 9 erfolgt die Behandlung in derselben Dosierung zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 2, 8 und 9. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 8 Behandlungstagen in Zyklus 1-8 und 4 Behandlungstagen ab Zyklus 9.

Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Pomalidomid ergeben sich insgesamt rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr.

Die tägliche Dosierung von 20 mg gilt für die Patientengruppe im Alter von 75 Jahren oder jünger, während für Patienten im Alter über 75 Jahre eine Dosierung von 10 mg empfohlen wird. Der Anteil der Patienten im Alter über 75 Jahre lag in der repräsentativen Studie MM-007 bei lediglich 16,6 %. Da die Berücksichtigung einer Dosierung von 10 mg Dexamethason nur in einer geringfügigen Differenz der Jahrestherapiekosten pro Patient resultiert (179.499,99 € vs. 179.391,72 € im 1. Behandlungsjahr), werden im Folgenden ausschließlich die konservativen Berechnungen auf Basis der Dosierung von 20 mg Dexamethason dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx®)

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Die Dosierung von Bortezomib wurde der Fachinformation von Bortezomib STADA® entnommen (STADAPHARM GmbH 2018). Es wird empfohlen, Bortezomib zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von 1,30 mg/m² KOF zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen.

Die Kombinationstherapie aus Bortezomib und pegyliertem, liposomalen Doxorubicin kann für bis zu 8 Behandlungszyklen angewendet werden, solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen. Patienten mit einem kompletten Ansprechen können nach dem ersten Nachweis des kompletten Ansprechens für mindestens 2 Behandlungszyklen weiter behandelt werden, auch wenn die 8 Behandlungszyklen dadurch überschritten werden.

Patienten, bei denen der Paraprotein-Spiegel nach 8 Behandlungszyklen weiter abfällt, können ebenso über die 8 Behandlungszyklen hinaus mit der gleichen Kombination behandelt werden, solange wie die Behandlung vertragen wird und die Patienten auf die Behandlung ansprechen (STADAPHARM GmbH 2018). Laut Fachinformation von Bortezomib STADA® wird die Anzahl an Zyklen nicht explizit beschränkt, wodurch analog zur Berechnung des zu bewertenden Arzneimittels eine durchgängige Behandlung angenommen wird. Die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres durch die vorgegebene Zykluslänge von 21 Tagen ergibt eine jährliche Anzahl von rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen.

Doxorubicin (Caelyx®)

Die Dosierung von pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wurde der Fachinformation von Bortezomib STADA® entnommen (STADAPHARM GmbH 2018). Es wird empfohlen, pegyliertes, liposomales Doxorubicin einmal wöchentlich an Tag 4 eines 21-Tage-Zyklus nach der Injektion von Bortezomib STADA® als einstündige intravenöse Infusion in einer Dosis von 30 mg/m² KOF zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht

somit einem Behandlungstag. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Bortezomib ergeben sich insgesamt rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr.

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Die Dosierung von Bortezomib wurde der Fachinformation von Bortezomib STADA® entnommen (STADAPHARM GmbH 2018). Es wird empfohlen, Bortezomib zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von 1,30 mg/m² KOF zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen.

Bei Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen mit der Kombinationstherapie von Bortezomib mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung erreichen, kann die gleiche Kombinationstherapie für maximal weitere 4 Behandlungszyklen angewendet werden. Gemäß Fachinformation von Bortezomib STADA® ist diese Kombinationstherapie auf 8 Zyklen begrenzt (STADAPHARM GmbH 2018). Daher ergeben sich insgesamt 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen im 1. Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von Bortezomib STADA® entnommen (STADAPHARM GmbH 2018). Es wird empfohlen, Dexamethason viermal wöchentlich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 20 mg oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 8 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Bortezomib ergeben sich insgesamt 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen im 1. Jahr.

Lenalidomid (REVLIMID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Lenalidomid (REVLIMID®)

Die Dosierung von Lenalidomid wurde der Fachinformation von REVLIMID® entnommen (Celgene Europe B.V. 2019a). Es wird empfohlen, Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 25 mg oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 21 Behandlungstagen. Gemäß Fachinformation von REVLIMID® besteht keine Beschränkung der Anzahl an Zyklen. Die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres durch die vorgegebene Zykluslänge von 28 Tagen ergibt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von REVLIMID® entnommen (Celgene Europe B.V. 2019a). Es wird empfohlen, Dexamethason in Zyklus 1-4 einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus oral in einer Dosis von 40 mg zu verabreichen. Ab Zyklus 5 erfolgt die Behandlung in derselben Dosierung einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus. Die Behandlungsdauer je Behandlung

entspricht somit 12 Behandlungstagen in Zyklus 1-4 und 4 Behandlungstagen ab Zyklus 5. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Lenalidomid ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Elotuzumab (Empliciti®)

Die Dosierung von Elotuzumab wurde der Fachinformation von Empliciti® entnommen (BMS 2019). Es wird empfohlen, Elotuzumab in Zyklus 1-2 einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 10 mg/kg KG (Körpergewicht) intravenös zu verabreichen. Ab Zyklus 3 erfolgt die Behandlung mit Elotuzumab in derselben Dosierung an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen in Zyklus 1-2 und 2 Behandlungstagen ab Zyklus 3. Die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres durch die vorgegebene Zykluslänge von 28 Tagen ergibt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen.

Lenalidomid (REVLIMID®)

Die Dosierung von Lenalidomid wurde der Fachinformation von Empliciti® entnommen (BMS 2019). Es wird empfohlen, Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 25 mg oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 21 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Elotuzumab ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von Empliciti® entnommen (BMS 2019). Es wird empfohlen, Dexamethason in Zyklus 1-2 einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 28 mg oral zu verabreichen. Ab Zyklus 3 erfolgt die Behandlung mit Dexamethason in einer Dosierung von 28 mg an den Tagen 1 und 15 und in einer Dosierung von 40 mg oral an den Tagen 8 und 22 des 28-Tage-Zyklus. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Elotuzumab ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Carfilzomib (Kyprolis®)

Die Dosierung von Carfilzomib wurde der Fachinformation von Kyprolis® entnommen (Amgen Europe B.V. 2018). Es wird empfohlen, Carfilzomib in den Zyklen 1-12 einmal täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in einer 10-minütigen, intravenösen Infusion zu verabreichen. An den Tagen 17-28 folgt eine 12-tägige Behandlungspause, sodass insgesamt ein 28-Tage-Zyklus entsteht. Ab Zyklus 13 erfolgt die Behandlung mit Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 15 und 16 des 28-Tage-Zyklus. Die empfohlene Anfangsdosis von Carfilzomib

beträgt an den ersten beiden Tagen des ersten Behandlungszyklus 20 mg/m² KOF. Sofern die Anfangsdosis toleriert wird, sollte die Dosis am 8. Tag des ersten Behandlungszyklus auf 27 mg/m² KOF erhöht und auch in den weiteren Behandlungszyklen fortgeführt werden, bei einer Maximaldosis von 60 mg. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 6 Behandlungstagen in Zyklus 1-12 und 4 Behandlungstagen ab Zyklus 13. Die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres durch die vorgegebene Zykluslänge von 28 Tagen ergibt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen.

Lenalidomid (REVLIMID®)

Die Dosierung von Lenalidomid wurde der Fachinformation von Kyprolis® entnommen (Amgen Europe B.V. 2018). Es wird empfohlen, Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 25 mg oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 21 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Carfilzomib ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von Kyprolis® entnommen (Amgen Europe B.V. 2018). Es wird empfohlen, Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 40 mg intravenös oder oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Carfilzomib ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Carfilzomib (Kyprolis®)

Die Dosierung von Carfilzomib wurde der Fachinformation von Kyprolis® entnommen (Amgen Europe B.V. 2018). Es wird empfohlen, Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in einer 10-minütigen, intravenösen Infusion zu verabreichen. An den Tagen 17-28 folgt eine 12-tägige Behandlungspause, sodass insgesamt ein 28-Tage-Zyklus entsteht. Die empfohlene Anfangsdosis von Carfilzomib beträgt an den ersten beiden Tagen des ersten Behandlungszyklus 20 mg/m² KOF. Sofern die Anfangsdosis toleriert wird, sollte die Dosis am 8. Tag des ersten Behandlungszyklus auf 56 mg/m² KOF erhöht und auch in den weiteren Behandlungszyklen fortgeführt werden, bei einer Maximaldosis von 123 mg. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 6 Behandlungstagen. Die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres durch die vorgegebene Zykluslänge von 28 Tagen ergibt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von Kyprolis® entnommen (Amgen Europe B.V. 2018). Es wird empfohlen, Dexamethason an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 des 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 20 mg intravenös oder oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 8 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Carfilzomib ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Daratumumab (DARZALEX®)*

Die Dosierung von Daratumumab wurde der Fachinformation von DARZALEX® entnommen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Es wird empfohlen, Daratumumab in den Wochen 1-8 einmal wöchentlich als intravenöse Infusion in einer Dosis von 16 mg/kg KG zu verabreichen. In den Wochen 9-24 wird Daratumumab in derselben Dosierung alle 2 Wochen empfohlen (erste Dosis in Woche 9) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen (erste Dosis in Woche 25). Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit je einem Behandlungstag. Es ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 8 Behandlungen in den Wochen 1-8, 8 Behandlungen in den Wochen 9-24 und 7 Behandlungen in den Wochen 25-52. Folglich ergeben sich insgesamt 23 Behandlungen im ersten Jahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Lenalidomid (REVLIMID®)

Die Dosierung von Lenalidomid wurde der Fachinformation von DARZALEX® entnommen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Es wird empfohlen, Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 25 mg oral zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 21 Behandlungstagen. Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Pomalidomid, Lenalidomid, Elotuzumab und Carfilzomib ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von DARZALEX® entnommen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Es wird empfohlen, Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der Behandlungszyklen von Lenalidomid in einer Dosierung von 40 mg oral zu verabreichen. An den Behandlungstagen mit Gabe von Daratumumab werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg der Dexamethason-Dosis als Postmedikation vor bzw. nach jeder Infusion gegeben. Analog zum Vorgehen des G-BA fallen die Arzneimittelkosten der Behandlung mit Dexamethason als Prä- bzw. Postmedikation unter die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (G-BA 2018a).

Tabelle 3-21: Dexamethason-Behandlungstage pro Zyklus gemäß G-BA für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Therapie	Zyklus 1-2	Zyklus 3-6	Ab Zyklus 7
	Zyklustag (28 d-Zyklus)		
Behandlungstage pro Zyklus gemäß Fachinformation			
Daratumumab	1, 8, 15, 22	1, 15	1
Dexamethason	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Anzahl Behandlungstage pro Zyklus gemäß Fachinformation			
Daratumumab	4	2	1
Dexamethason	4	4	4
Anzahl Behandlungstage pro Zyklus als Prä- bzw. Postmedikation und zusätzliche GKV-Leistung gemäß G-BA			
Dexamethason	4	2	1
Anzahl Behandlungstage pro Zyklus als Arzneimittelkosten der Kombinationstherapie			
Daratumumab	4	2	1
Dexamethason	0	2	3
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (G-BA 2018a)			

Dexamethason als Prä- bzw. Postmedikation:

- Behandlungszyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22
- Behandlungszyklus 3-6: Tag 1, 15
- Ab Behandlungszyklus 7: Tag 1

Dexamethason als Teil der Kombinationstherapie:

- Behandlungszyklus 3-6: Tag 8, 22
- Ab Behandlungszyklus 7: Tag 8, 15, 22

Die Behandlungsdauer je Behandlung in den Zyklen 3-6 entspricht somit 2 Behandlungstagen. Ab Zyklus 7 liegt die Behandlungsdauer je Behandlung bei 3 Behandlungstagen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Lenalidomid ergeben sich insgesamt 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen pro Jahr.

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Daratumumab (DARZALEX®)***

Die Dosierung von Daratumumab wurde der Fachinformation von DARZALEX® entnommen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Es wird empfohlen, Daratumumab in den Wochen 1-9 einmal wöchentlich als intravenöse Infusion in einer Dosis von 16 mg/kg KG zu verabreichen. In den Wochen 10-24 wird Daratumumab in derselben Dosierung alle 3 Wochen empfohlen (erste Dosis in Woche 10) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen (erste Dosis in Woche 25). Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit je einem Behandlungstag. Es ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 9 Behandlungen in den Wochen 1-9, 5 Behandlungen in den Wochen 10-24 und 7 Behandlungen in den Wochen 25-52. Folglich ergeben sich insgesamt 21 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Die Dosierung von Bortezomib wurde der Fachinformation von DARZALEX® entnommen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Es wird empfohlen, Bortezomib zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von 1,30 mg/m² KOF zu verabreichen. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht somit 4 Behandlungstagen. Gemäß Fachinformation von DARZALEX® ist die Behandlung auf 8 Zyklen begrenzt. Daher ergeben sich insgesamt 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen pro Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Dosierung von Dexamethason wurde der Fachinformation von DARZALEX® entnommen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Es wird empfohlen, Dexamethason an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 8 Behandlungszyklen von Bortezomib zu verabreichen. An den Behandlungstagen mit Gabe von Daratumumab werden 20 mg Dexamethason als Prämedikation vor jeder Infusion gegeben. Analog zum Vorgehen bei Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason fallen die Arzneimittelkosten an Tagen, an denen Dexamethason als Prämedikation von Daratumumab verabreicht wird, unter die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Tabelle 3-22: Dexamethason-Behandlungstage pro Zyklus gemäß G-BA für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Therapie	Zyklus 1-3	Zyklus 4-8
	Zyklustag (21 d-Zyklus)	
Behandlungstage pro Zyklus gemäß Fachinformation		
Daratumumab	1, 8, 15	1
Dexamethason	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Behandlungstage pro Zyklus gemäß Fachinformation		
Daratumumab	3	1
Dexamethason	8	8
Anzahl Behandlungstage pro Zyklus als Prä- bzw. Postmedikation und zusätzliche GKV-Leistung gemäß G-BA		
Dexamethason	2	1
Anzahl Behandlungstage pro Zyklus als Arzneimittelkosten der Kombinationstherapie		
Daratumumab	3	1
Dexamethason	6	7
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (G-BA 2018a)		

Dexamethason als Prämedikation:

- Behandlungszyklus 1-3: Tag 1, 8
- Behandlungszyklus 4-8: Tag 1

Dexamethason als Teil der Kombinationstherapie:

- Behandlungszyklus 1-3: Tag 2, 4, 5, 9, 11, 12
- Behandlungszyklus 4-8: Tag 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12

Die Behandlungsdauer je Behandlung in den Zyklen 1-3 entspricht somit 6 Behandlungstagen. Ab Zyklus 4 liegt die Behandlungsdauer je Behandlung bei 7 Behandlungstagen (Janssen-Cilag International NV 2018a). Gemäß der beschriebenen Berechnungsweise bei Bortezomib ergeben sich insgesamt 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pomalidomid (IMNOVID®) PZN: 14406214	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	4 mg oral 1 x täglich an d 1-14 eines 21 d-Zyklus	238
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673		1.-8. Zyklus: 1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus ab dem 9. Zyklus: 1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 8 eines 21 d-Zyklus	1. Jahr: 50 Folgejahre: 34
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		1.-8. Zyklus: 20 mg ^a oral an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21 d-Zyklus ab dem 9. Zyklus: 20 mg oral an den d 1, 2, 8, 9 eines 21 d-Zyklus	1. Jahr: 100 Folgejahre: 68
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin			
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus	68
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) PZN: 07683692		30 mg/m ² KOF i. v. an d 4 eines 21 d-Zyklus	17
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus	32
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		20 mg oral an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21 d-Zyklus	64

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		1-4. Zyklus: 40 mg oral an d 1-4, 9-12, 17-20 eines 28 d-Zyklus ab dem 5. Zyklus: 40 mg oral an d 1-4 eines 28 d-Zyklus	1. Jahr: 84 Folgejahre: 52
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab (Empliciti®) PZN: 11617407	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1.-2. Zyklus: 10 mg/kg KG i. v. an d 1, 8, 15, 22 eines 28 d-Zyklus ab dem 3. Zyklus: 10 mg/kg KG i. v. an d 1, 15 eines 28 d-Zyklus	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13754427, 13721936, 13721965		1.-2. Zyklus: 28 mg oral an d 1, 8, 15, 22 eines 28 d-Zyklus ab dem 3. Zyklus: 28 mg oral an d 1, 15 eines 28 d-Zyklus 40 mg oral an d 8, 22 eines 28 d-Zyklus	52
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN: 12405564, 12405570, 11182843	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF i. v. an d 1 und 2 eines 28 d-Zyklus. 27 mg/m ² KOF i. v. an d 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus ab dem 2. Zyklus: 27 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus ab dem 13. Zyklus: 27 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 2, 15, 16 eines 28 d-Zyklus	1. Jahr: 76 Folgejahre: 52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		40 mg oral oder i. v. an d 1, 8, 15 und 22 eines 28 d-Zyklus	52
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN: 12405564, 12405570, 11182843	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF i. v. an d 1 und 2 eines 28 d-Zyklus. 56 mg/m ² KOF i. v. an d 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus ab dem 2. Zyklus: 56 mg/m ² KOF i. v. an d 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28 d-Zyklus	78
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		20 mg oral oder i. v. an d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 eines 28 d-Zyklus	104
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab (DARZALEX®) PZN: 11564467, 11564473	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 16 mg/kg KG i. v. Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen Folgejahre: 16 mg/kg KG i. v. alle 4 Wochen	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		25 mg oral an d 1-21 eines 28 d-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		40 mg oral an den an d 1, 8, 15, 22 eines 28 d-Zyklus	1. Jahr: 29 ^b Folgejahre: 39 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab (DARZALEX®) PZN: 11564467, 11564473	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 16 mg/kg KG i. v. Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen Folgejahre: 16 mg/kg KG i. v. alle 4 Wochen	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673		1,30 mg/m ² KOF i. v. 2 x wöchentlich an d 1, 4, 8, 11 eines 21 d-Zyklus	32
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		20 mg oral oder i. v. an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21 d-Zyklus	53°
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Dosierung von 20 mg gilt für die Patientengruppe im Alter von 75 Jahren oder jünger, während für Patienten im Alter über 75 Jahren eine Dosierung von 10 mg empfohlen wird.</p> <p>b: Unter Berücksichtigung der aktuellsten G-BA-Beschlüsse im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid wird Dexamethason an den Tagen der Verabreichung von Daratumumab als Prä- bzw. Postmedikation (je 20 mg) gegeben.</p> <p>c: Unter Berücksichtigung der aktuellsten G-BA-Beschlüsse im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid wird Dexamethason an den Tagen der Verabreichung von Daratumumab als Prämedikation (20 mg) gegeben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Europe B.V. 2018, Janssen-Cilag International NV 2018a, Janssen-Cilag International NV 2018b, STADAPHARM GmbH 2018, BMS 2019, Celgene Europe B.V. 2019a, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr sind der jeweiligen rechtsseitigen Spalte in Tabelle 3-23 zu entnehmen. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Das Therapieschema für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sieht rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr sowie eine Behandlungsdauer von 14 Tagen pro Behandlung vor (Celgene Europe B.V. 2019b). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$17 \text{ Zyklen} \times 14 \text{ Tage} = 238 \text{ Behandlungstage}$$

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Das Therapieschema für Bortezomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sieht rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung in den Zyklen 1-8 und von 2 Tagen pro Behandlung ab Zyklus 9 vor (Celgene Europe B.V. 2019b). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} & \quad 8 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} + 9 \text{ Zyklen} \times 2 \text{ Tage} = 50 \text{ Behandlungstage} \\ \text{Folgejahre:} & \quad 17 \text{ Zyklen} \times 2 \text{ Tage} = 34 \text{ Behandlungstage} \end{aligned}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid und Bortezomib sieht rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr sowie eine Behandlungsdauer von 8 Tagen pro Behandlung in den Zyklen 1-8 und von 4 Tagen pro Behandlung ab Zyklus 9 vor (Celgene Europe B.V. 2019b). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} & \quad 8 \text{ Zyklen} \times 8 \text{ Tage} + 9 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} = 100 \text{ Behandlungstage} \\ \text{Folgejahre:} & \quad 17 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} = 68 \text{ Behandlungstage} \end{aligned}$$

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx®)

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Das Therapieschema für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin sieht rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen pro Jahr sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung vor (STADAPHARM GmbH 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$17 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} = 68 \text{ Behandlungstage}$$

Doxorubicin (Caelyx®)

Das Therapieschema für Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib sieht rund 17 Zyklen bzw. 17 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 1 Tag pro Behandlung vor (STADAPHARM GmbH 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$17 \text{ Zyklen} \times 1 \text{ Tag} = 17 \text{ Behandlungstage}$$

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Bortezomib (Bortezomib STADA®)*

Das Therapieschema für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason sieht 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung vor (STADAPHARM GmbH 2018). Daraus ergibt sich im ersten Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$8 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} = 32 \text{ Behandlungstage}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Bortezomib sieht 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 8 Tagen pro Behandlung vor (STADAPHARM GmbH 2018). Daraus ergibt sich im ersten Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$8 \text{ Zyklen} \times 8 \text{ Tage} = 64 \text{ Behandlungstage}$$

Lenalidomid (REVLIMID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Das Therapieschema für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 21 Tagen pro Behandlung vor (Celgene Europe B.V. 2019a). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$13 \text{ Zyklen} \times 21 \text{ Tage} = 273 \text{ Behandlungstage}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 12 Tagen pro Behandlung in Zyklus 1-4 und von 4 Tagen ab Zyklus 5 vor (Celgene Europe B.V. 2019a). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

1. Jahr: 4 Zyklen x 12 Tage + 9 Zyklen x 4 Tage = 84 Behandlungstage

Folgejahre: 13 Zyklen x 4 Tage = 52 Behandlungstage

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Elotuzumab (Empliciti®)*

Das Therapieschema für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung in den Zyklen 1-2 und von 2 Tagen pro Behandlung ab Zyklus 3 vor (BMS 2019). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

1. Jahr: 2 Zyklen x 4 Tage + 11 Zyklen x 2 Tage = 30 Behandlungstage

Folgejahre: 13 Zyklen x 2 Tage = 26 Behandlungstage

Lenalidomid (REVLIMID®)

Das Therapieschema für Lenalidomid in Kombination mit Elotuzumab und Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 21 Tagen pro Behandlung vor (BMS 2019). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

13 Zyklen x 21 Tage = 273 Behandlungstage

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung vor (BMS 2019). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

13 Zyklen x 4 Tage = 52 Behandlungstage

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Carfilzomib (Kyprolis®)*

Das Therapieschema für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 6 Tagen pro Behandlung in den Zyklen 1-12 und von 4 Tagen pro Behandlung ab Zyklus 13 vor (Amgen Europe B.V. 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

1. Jahr: 12 Zyklen x 6 Tage + 1 Zyklus x 4 Tage = 76 Behandlungstage

Folgejahre: 13 Zyklen x 4 Tage = 52 Behandlungstage

Lenalidomid (REVLIMID®)

Das Therapieschema für Lenalidomid in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 21 Tagen pro Behandlung vor (Amgen Europe B.V. 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$13 \text{ Zyklen} \times 21 \text{ Tage} = 273 \text{ Behandlungstage}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib und Lenalidomid sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung vor (Amgen Europe B.V. 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$13 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} = 52 \text{ Behandlungstage}$$

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Carfilzomib (Kyprolis®)***

Das Therapieschema für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 6 Tagen pro Behandlung vor (Amgen Europe B.V. 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$13 \text{ Zyklen} \times 6 \text{ Tage} = 78 \text{ Behandlungstage}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 8 Tagen pro Behandlung vor (Amgen Europe B.V. 2018). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$13 \text{ Zyklen} \times 8 \text{ Tage} = 104 \text{ Behandlungstage}$$

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Daratumumab (DARZALEX®)***

Das Therapieschema für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sieht rund 23 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren sowie eine Behandlungsdauer von 1 Tag pro Behandlung vor (Janssen-Cilag International NV 2018a). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

1. Jahr: 23 Behandlungen x 1 Tag = 23 Behandlungstage
Folgejahre: 13 Behandlungen x 1 Tag = 13 Behandlungstage

Lenalidomid (REVLIMID®)

Das Therapieschema für Lenalidomid in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 21 Tagen pro Behandlung vor (Janssen-Cilag International NV 2018a). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$13 \text{ Zyklen} \times 21 \text{ Tage} = 273 \text{ Behandlungstage}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid sieht rund 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 2 Tagen pro Behandlung in den Zyklen 3-6 und von 3 Tagen ab Zyklus 7 vor (Janssen-Cilag International NV 2018a). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} & \quad 2 \text{ Zyklen} \times 0 \text{ Tage} + 4 \text{ Zyklen} \times 2 \text{ Tage} + 7 \text{ Zyklen} \times 3 \text{ Tage} \\ & \quad = 29 \text{ Behandlungstage} \end{aligned}$$

$$\text{Folgejahre:} \quad 13 \text{ Zyklen} \times 3 \text{ Tage} = 39 \text{ Behandlungstage}$$

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Daratumumab (DARZALEX®)*

Das Therapieschema für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sieht rund 21 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren sowie eine Behandlungsdauer von 1 Tag pro Behandlung vor (Janssen-Cilag International NV 2018a). Daraus ergibt sich pro Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$\text{1. Jahr:} \quad 21 \text{ Behandlungen} \times 1 \text{ Tag} = 21 \text{ Behandlungstage}$$

$$\text{Folgejahre:} \quad 13 \text{ Behandlungen} \times 1 \text{ Tag} = 13 \text{ Behandlungstage}$$

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Das Therapieschema für Bortezomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason sieht 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 4 Tagen pro Behandlung vor (Janssen-Cilag International NV 2018a). Daraus ergibt sich im ersten Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$8 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Tage} = 32 \text{ Behandlungstage}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Das Therapieschema für Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib sieht 8 Zyklen bzw. 8 Behandlungen sowie eine Behandlungsdauer von 6 Tagen pro Behandlung in den Zyklen 1-3 und von 7 Tagen pro Behandlung in Zyklus 4-8 vor (Janssen-Cilag International NV 2018a). Daraus ergibt sich im ersten Jahr die folgende Anzahl an Behandlungstagen:

$$3 \text{ Zyklen} \times 6 \text{ Tage} + 5 \text{ Zyklen} \times 7 \text{ Tage} = 53 \text{ Behandlungstage}$$

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Pomalidomid (IMNOVID®) PZN: 14406214	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	238	4 mg	952,00 mg (238 HKP, 17 Pck, 4 mg) 317,33 DDD (3 mg O DDD)
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673		1. Jahr: 50 Folgejahre: 34	3,5 mg (ohne Verwurf 2,47 mg ^a)	1. Jahr: 175,00 mg (50 PIJ, 50 Pck, 3,5 mg) 388,89 DDD (0,45 mg P DDD) Folgejahre: 119,00 mg (34 PIJ, 34 Pck, 3,5 mg) 264,44 DDD (0,45 mg P DDD)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		1. Jahr: 100 Folgejahre: 68	20 mg ^b	1. Jahr: 2.000,00 mg (100 TAB, 2 Pck, 20 mg) 1.333,33 DDD (1,50 mg O, P DDD) Folgejahre: 1.360,00 mg (68 TAB, 1,36 Pck, 20 mg) 906,67 DDD (1,50 mg O, P DDD)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	68	3,5 mg (ohne Verwurf 2,47 mg ^a)	238,00 mg (68 PIJ, 68 Pck, 3,5 mg) 528,89 DDD (0,45 mg P DDD)
pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) PZN: 07683692		17	60 mg (ohne Verwurf 57,00 mg ^a)	1.020,00 mg (51 IFK, 51 Pck, 20 mg) 340,00 DDD (3 mg P DDD)
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	32	3,5 mg (ohne Verwurf 2,47 mg ^a)	112,00 mg (32 PIJ, 32 Pck, 3,5 mg) 248,89 DDD (0,45 mg P DDD)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		64	20 mg	1.280,00 mg (50 TAB, 1 Pck, 20 mg) (20 TAB, 1 Pck, 20 mg) (6 TAB, 20 mg Verwurf) 853,33 DDD (1,50 mg O, P DDD)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	273	25 mg	6.825,00 mg (273 HKP, 13 Pck, 25 mg) 682,50 DDD (10 mg O DDD)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		1. Jahr: 84 Folgejahre: 52	40 mg	1. Jahr: 3.360,00 mg (84 TAB, 1,68 Pck, 40 mg) 2.240 DDD (1,50 mg O, P DDD) Folgejahre: 2.080,00 mg (52 TAB, 1,04 Pck, 40 mg) 1.386,67 DDD (1,50 mg O, P DDD)
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) PZN: 11617407	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26	800 mg (ohne Verwurf 770 mg ^a)	1. Jahr: 24.000,00 mg (60 PIK, 60 Pck, 400 mg) 480 DDD (50 mg P DDD) Folgejahre: 20.800,00 mg (52 PIK, 52 Pck, 400 mg) 416 DDD (50 mg P DDD)
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		273	25 mg	6.825,00 mg (273 HKP, 13 Pck, 25 mg) 682,50 DDD (10 mg O DDD)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13754427, 13721936, 13721965		52	1.-2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22: 28 mg Ab 3. Zyklus Tag 1, 15: 28 mg; Tag 8, 22: 40 mg	1. Jahr: 1.720,00 mg (30 TAB, 0,3 Pck, 8 mg) (30 TAB, 0,6 Pck, 20 mg) (22 TAB, 0,44 Pck, 40 mg) 1.146,67 DDD (1,50 mg O, P DDD) Folgejahre: 1.768,00 mg (26 TAB, 0,26 Pck, 8 mg) (26 TAB, 0,52 Pck, 20 mg) (26 TAB, 0,52 Pck, 40 mg) 1.178,67 DDD (1,50 mg O, P DDD)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN: 12405564, 12405570, 11182843	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 76 Folgejahre: 52	1. Zyklus Tag 1, 2: 40 mg (ohne Verwurf 38,00 mg ^a) Danach: 60 mg (ohne Verwurf 51,30 mg ^a)	1. Jahr: 4.520,00 mg (2 PIF, 2 Pck, 10 mg) (2 PIF, 2 Pck, 30 mg) (74 PIF, 74 Pck, 60 mg) 452 DDD (10 mg P DDD) Folgejahre: 3.120,00 mg (52 PIF, 52 Pck, 60 mg) 312 DDD (10 mg P DDD)
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		273	25 mg	6.825,00 mg (273 HKP, 13 Pck, 25 mg) 682,50 DDD (10 mg O DDD)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		52	40 mg	2.080,00 mg (52 TAB, 1,04 Pck, 40 mg) 1.386,67 DDD (1,50 mg O, P DDD)
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN: 12405564, 12405570, 11182843	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	78	1. Zyklus Tag 1, 2: 40 mg (ohne Verwurf 38,00 mg ^a) Danach: 110 mg (ohne Verwurf 106,40 mg ^a)	1. Jahr: 8.440,00 mg (154 PIF, 154 Pck, 10 mg) (78 PIF, 78 Pck, 30 mg) (76 PIF, 76 Pck, 60 mg) 844 DDD (10 mg P DDD) Folgejahre: 8.580,00 mg (156 PIF, 156 Pck, 10 mg) (78 PIF, 78 Pck, 30 mg) (78 PIF, 78 Pck, 60 mg) 858 DDD (10 mg P DDD)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		104	20 mg	2.080,00 mg (104 TAB, 2,08 Pck, 20 mg) 1.386,67 DDD (1,50 mg O, P DDD)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX®) PZN: 11564467, 11564473	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13	1.300 mg (ohne Verwurf 1.232,00 mg ^a)	1. Jahr: 29.900,00 mg (69 IFK, 69 Pck, 400 mg) (23 IFK, 23 Pck, 100 mg) 747,50 DDD (40 mg P DDD) Folgejahre: 16.900,00 mg (39 IFK, 39 Pck, 400 mg) (13 IFK, 13 Pck, 100 mg) 422,50 DDD (40 mg P DDD)
Lenalidomid (REVLIMID®) PZN: 01875284		273	25 mg	6.825,00 mg (273 HKP, 13 Pck, 25 mg) 682,50 DDD (10 mg O DDD)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721965		1. Jahr: 29 Folgejahre: 39	40 mg	1. Jahr: 1.160,00 mg (29 TAB, 0,58 Pck, 40 mg) 773,33 DDD (1,50 mg O, P DDD) Folgejahre: 1.560,00 mg (39 TAB, 0,78 Pck, 40 mg) 1.040 DDD (1,50 mg O, P DDD)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX®) PZN: 11564467, 11564473	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13	1.300 mg (ohne Verwurf 1.232,00 mg ^a)	1. Jahr: 27.300,00 mg (63 IFK, 63 Pck, 400 mg) (21 IFK, 21 Pck, 100 mg) 682,50 DDD (40 mg P DDD) Folgejahre: 16.900,00 mg (39 IFK, 39 Pck, 400 mg) (13 IFK, 13 Pck, 100 mg) 422,50 DDD (40 mg P DDD)
Bortezomib (Bortezomib STADA®) PZN: 14253673		32	3,5 mg ^a (ohne Verwurf 2,47 mg ^a)	112,00 mg (32 PIJ, 32 Pck, 3,5 mg) 248,89 DDD (0,45 mg P DDD)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN: 13721936		53	20 mg	1.060,00 mg (50 TAB, 1 Pck, 20 mg) (10 TAB, 1 Pck, 20 mg) (7 TAB, 20 mg Verwurf) 706,67 DDD (1,50 mg O, P DDD)
<p>a: Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße liegt demnach bei 1,72 m und das durchschnittliche KG bei 77,00 kg. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,90 m².</p> <p>b: Die Dosierung von 20 mg gilt für die Patientengruppe im Alter von 75 Jahren oder jünger, während für Patienten im Alter über 75 Jahren eine Dosierung von 10 mg empfohlen wird.</p> <p>Alle in der Tabelle angegebenen Werte sind auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten basiert auf exakten Werten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Du Bois et al. 1916, Amgen Europe B.V. 2018, DESTATIS 2018, Janssen-Cilag International NV 2018a, Janssen-Cilag International NV 2018b, STADAPHARM GmbH 2018, BMS 2019, Celgene Europe B.V. 2019a, Celgene Europe B.V. 2019b, WiDO 2019)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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).

Der Verbrauch pro Gabe der dargestellten Arzneimittel ist anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden. Um den Verbrauch pro Gabe von Daratumumab, Elotuzumab, Carfilzomib und Bortezomib auf Basis der Maßeinheiten mg/kg KG und mg/m² KOF zu ermitteln, wurden standardisierte Maßeinheiten laut aktueller Version des „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2017“ berücksichtigt (DESTATIS 2018). Demnach beträgt das durchschnittliche KG innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung 77,00 kg und die durchschnittliche Körpergröße 1,72 m. Für die Maßeinheit mg/m² KOF wurde die KOF gemäß Dubois-Formel ermittelt. Demnach ergibt sich gemäß untenstehender Formel eine durchschnittliche KOF von gerundet 1,90 m² (Du Bois et al. 1916, Celgene GmbH 2015, DESTATIS 2018):

$$\begin{aligned}
 \text{KOF (in m}^2\text{)} &= 0,007184 \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times (\text{KG in kg})^{0,425} \\
 &= 0,007184 \times (172 \text{ cm})^{0,725} \times (77,00 \text{ kg})^{0,425} \\
 &= 1,90056622 \text{ m}^2 \text{ (1,90 m}^2\text{)}
 \end{aligned}$$

Auf Basis der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe sowie unter Berücksichtigung des Verwurfs wurde der Jahresverbrauch in mg, der Jahresverbrauch pro Wirkstärke sowie der Jahresverbrauch an Arzneimittelpackungen berechnet. Zur Berechnung des Jahresverbrauchs an Packungen wurden anhand der aktuellsten Angaben in der Lauer-Taxe mit Stand 15.05.2019 und der Therapieschemata aus den aktuell gültigen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel die wirtschaftlichsten Packungsgrößen beziehungsweise die hinsichtlich des Therapieschemas geeigneten Packungsgrößen ermittelt. Ergab sich bei einem kontinuierlichen Therapieschema keine ganze Anzahl an Packungen pro Jahr, wurde gemäß vergleichbarer Beschlüsse des G-BA der Jahresverbrauch an Packungen als Dezimalzahl ermittelt und kein Verwurf der Restbestandteile einer Packung einbezogen (G-BA 2018a, G-BA 2018b).

Die Berechnung der DDD (Defined Daily Dose) pro Jahr wird exemplarisch für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt. Da die Angabe der DDD nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen wird und die Berechnung der DDD pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien identisch erfolgt, wird auf die erneute Darstellung der Details zur Berechnung der in der Tabelle dargestellten Werte im Folgenden verzichtet.

Die Berechnung des Verbrauchs, der Kosten der Arzneimittel und der Jahrestherapiekosten erfolgte mit Microsoft® Excel unter Verwendung ungerundeter Werte (Celgene GmbH 2019). Im folgenden Abschnitt werden alle Dezimalzahlen auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 238 Behandlungstage pro Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 4 mg liegt der Jahresverbrauch in mg von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei 952 mg pro Patient.

$$238 \text{ Tage} \times 4 \text{ mg} = 952 \text{ mg}$$

Um eine bessere Handhabbarkeit für behandelnde Ärzte und Patienten zu gewährleisten, wird für das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason eine neue Packungsgröße für alle verfügbaren Wirkstärken eingeführt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wird die Packung mit 14 Hartkapseln (HKP) berücksichtigt. Bei einer Betrachtung der GKV-Kosten pro Kapsel handelt es sich bei der Packungsgröße von 14 HKP allerdings nicht um die wirtschaftlichste Packungsgröße. Aus dem Jahresverbrauch von 952 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 238 HKP à 4 mg berechnet. Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason werden folglich pro Jahr und Patient 17 Packungen mit 14 HKP der Wirkstärke 4 mg benötigt.

$$952 \text{ mg} / 4 \text{ mg} = 238 \text{ HKP à } 4 \text{ mg}$$
$$238 \text{ HKP} / 14 \text{ HKP pro Packung (Pck)} = 17 \text{ Pck}$$

Für Pomalidomid (ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer)-Code L04AX06) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 3 mg oral aufgeführt (WIdO 2019). Demnach läge der Durchschnittsverbrauch von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei 317,33 DDD pro Jahr.

$$952 \text{ mg} / 3 \text{ mg} = 317,33 \text{ DDD}$$

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Bortezomib von 1,30 mg/m² gemäß Fachinformation und einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m² gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 2,47 mg ohne Verwurf.

$$1,30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 2,47 \text{ mg}$$

Bortezomib steht gemäß Lauer-Taxe als PIJ (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) in einer Packungsgröße von 3,5 mg zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entsteht somit ein Verbrauch pro Gabe von 3,5 mg.

Unter Berücksichtigung der errechneten 50 Behandlungstage im 1. Jahr bzw. 34 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 3,5 mg liegt der Jahresverbrauch von Bortezomib bei 175 mg im 1. Jahr bzw. 119 mg in den Folgejahren.

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} & \quad 50 \text{ Tage} \times 3,5 \text{ mg} = 175 \text{ mg} \\ \text{Folgejahre:} & \quad 34 \text{ Tage} \times 3,5 \text{ mg} = 119 \text{ mg} \end{aligned}$$

Aus dem Jahresverbrauch von 175 mg im 1. Jahr bzw. 119 mg in den Folgejahren wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 50 Stück PIJ à 3,5 mg im 1. Jahr bzw. 34 Stück PIJ à 3,5 mg in den Folgejahren berechnet. Für Bortezomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason werden folglich 50 Packungen mit 1 Stück PIJ der Wirkstärke 3,5 mg im 1. Jahr bzw. 34 Packungen in den Folgejahren benötigt.

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} & \quad 50 \text{ PIJ} \times 3,5 \text{ mg pro Pck} = 50 \text{ Pck} \\ \text{Folgejahre:} & \quad 34 \text{ PIJ} \times 3,5 \text{ mg pro Pck} = 34 \text{ Pck} \end{aligned}$$

Für Bortezomib (ATC-Code L01XX32) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 0,45 mg parenteral aufgeführt (WIdO 2019). Demnach läge der Durchschnittsverbrauch von Bortezomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei 388,89 DDD im 1. Jahr und bei 264,44 DDD in den Folgejahren.

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} & \quad 175 \text{ mg} / 0,45 \text{ mg} = 388,89 \text{ DDD} \\ \text{Folgejahre:} & \quad 119 \text{ mg} / 0,45 \text{ mg} = 264,44 \text{ DDD} \end{aligned}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 100 Behandlungstage im 1. Jahr und 68 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 20 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid und Bortezomib bei 2.000 mg pro Patient im ersten Behandlungsjahr und bei 1.360 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 100 Tage x 20 mg = 2.000 mg

Folgejahre: 68 Tage x 20 mg = 1.360 mg

Gemäß Lauer-Taxe steht für Dexamethason in der Wirkstärke 20 mg eine Packungsgröße von 10 TAB (Tabletten), 20 TAB und 50 TAB à 20 mg zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch des ersten Behandlungsjahres von 2.000 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 100 TAB à 20 mg berechnet und für den Jahresverbrauch der Folgejahre von 1.360 mg ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 68 TAB à 20 mg. Für Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid und Bortezomib werden folglich im ersten Behandlungsjahr pro Patient 2 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg benötigt. In den Folgejahren werden 1,36 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg benötigt.

1. Jahr: 2.000 mg / 20 mg = 100 TAB à 20 mg

100 TAB / 50 TAB pro Pck = 2 Pck

Folgejahre: 1.360 mg / 20 mg = 68 TAB à 20 mg

68 TAB / 50 TAB pro Pck = 1,36 Pck

Für Dexamethason (ATC-Code H02AB02) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 1,5 mg oral/parenteral aufgeführt (WiDO 2019). Demnach läge der Durchschnittsverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid und Bortezomib bei 1.333,33 DDD im 1. Jahr und bei 906,67 DDD in den Folgejahren.

1. Jahr: 2.000 mg / 1,5 mg = 1.333,33 DDD

Folgejahre: 1.360 mg / 1,5 mg = 906,67 DDD

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx®)****Bortezomib (Bortezomib STADA®)*

Unter Berücksichtigung der errechneten 68 Behandlungstage pro Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 3,5 mg (Berechnung siehe zu bewertendes Arzneimittel) liegt der Jahresverbrauch von Bortezomib bei 238 mg.

68 Tage x 3,5 mg = 238 mg

Aus dem Jahresverbrauch von 238 mg wurde ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 68 Stück PIJ à 3,5 mg berechnet. Für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin werden folglich 68 Packungen PIJ der Wirkstärke 3,5 mg benötigt.

$$68 \text{ PIJ} \times 3,5 \text{ mg pro Pck} = 68 \text{ Pck}$$

Doxorubicin (Caelyx®)

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Doxorubicin von 30 mg/m² gemäß Fachinformation und einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m² gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 57,00 mg ohne Verwurf.

$$30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 57,00 \text{ mg}$$

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin steht gemäß Lauer-Taxe als IFK (Infusionslösungskonzentrat) in einer Packungsgröße von 20 mg/10 ml und 50 mg/25 ml zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entsteht somit ein Verbrauch pro Gabe von 60 mg.

Unter Berücksichtigung der errechneten 17 Behandlungstage sowie einem Verbrauch pro Gabe von 60 mg liegt der Jahresverbrauch von Bortezomib bei 1.020 mg.

$$17 \text{ Tage} \times 60 \text{ mg} = 1.020 \text{ mg}$$

Aus dem Jahresverbrauch von 1.020 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 51 Stück IFK à 20 mg berechnet. Für Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib werden folglich 51 Packungen mit einem IFK der Wirkstärke 20 mg benötigt.

$$17 \text{ Tage} \times 3 \times 20 \text{ mg pro Pck} = 51 \text{ Pck à 20 mg}$$

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 32 Behandlungstage im 1. Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 3,5 mg (Berechnung siehe zu bewertendes Arzneimittel) liegt der Jahresverbrauch von Bortezomib bei 112 mg.

$$32 \text{ Tage} \times 3,5 \text{ mg} = 112 \text{ mg}$$

Aus dem Verbrauch von 112 mg im 1. Jahr wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 32 Stück PIJ à 3,5 mg berechnet. Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason werden folglich 32 Packungen PIJ der Wirkstärke 3,5 mg benötigt.

$$32 \text{ PIJ} \times 3,5 \text{ mg pro Pck} = 32 \text{ Pck}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 64 Behandlungstage im 1. Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 20 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib bei 1.280 mg pro Patient.

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

Gemäß Lauer-Taxe stehen für Dexamethason in der Wirkstärke 20 mg Packungsgrößen von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 20 mg zur Verfügung.

Aus dem Jahresverbrauch von 1.280 mg im 1. Jahr wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 64 TAB à 20 mg berechnet. Aufgrund der begrenzten Zyklenzahl dieser Kombinationstherapie und den vorhandenen Packungsgrößen wird ein Verwurf über das Jahr einberechnet. Für Dexamethason in Kombination mit Bortezomib werden folglich pro Jahr und Patient 1 Packung mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg und eine Packung mit 20 TAB der Wirkstärke 20 mg benötigt und es entsteht ein Verwurf von 6 TAB.

$$1.280 \text{ mg} / 20 \text{ mg} = 64 \text{ TAB à } 20 \text{ mg}$$

Unter Berücksichtigung des Verwurfs:

$$1 \text{ Pck } 50 \text{ TAB} + 1 \text{ Pck } 20 \text{ TAB}$$

*Lenalidomid (REVLIMID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)**Lenalidomid (REVLIMID®)*

Unter Berücksichtigung der errechneten 273 Behandlungstage pro Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 25 mg liegt der Jahresverbrauch von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bei 6.825 mg pro Patient.

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

Gemäß Lauer-Taxe steht für Lenalidomid in der Wirkstärke 25 mg eine Packungsgröße von 21 HKP pro Packung zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch von 6.825 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 273 HKP à 25 mg berechnet. Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason werden folglich pro Jahr und Patient 13 Packungen mit 21 HKP der Wirkstärke 25 mg benötigt.

$$6.825 \text{ mg} / 25 \text{ mg} = 273 \text{ HKP à } 25 \text{ mg}$$

$$273 \text{ HKP} / 21 \text{ HKP pro Pck} = 13 \text{ Pck}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 84 Behandlungstage im 1. Jahr und 52 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid bei 3.360 mg pro Patient im ersten Behandlungsjahr und bei 2.080 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 84 Tage x 40 mg = 3.360 mg
 Folgejahre: 52 Tage x 40 mg = 2.080 mg

Gemäß Lauer-Taxe steht für Dexamethason in der Wirkstärke 40 mg eine Packungsgröße von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 40 mg zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch des ersten Behandlungsjahres von 3.360 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 84 TAB à 40 mg berechnet und für den Jahresverbrauch der Folgejahre von 2.080 mg ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 52 TAB à 40 mg. Für Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid werden folglich im ersten Behandlungsjahr pro Patient 1,68 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt. In den Folgejahren werden 1,04 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt.

1. Jahr: 3.360 mg / 40 mg = 84 TAB à 40 mg
 84 TAB / 50 TAB pro Pck = 1,68 Pck
 Folgejahre: 2.080 mg / 40 mg = 52 TAB à 40 mg
 52 TAB / 50 TAB pro Pck = 1,04 Pck

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Elotuzumab (Empliciti®)

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Elotuzumab von 10 mg/kg gemäß Fachinformation und einem durchschnittlichen KG von 77,00 kg gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 770 mg ohne Verwurf.

$$10 \text{ mg/kg} \times 77,00 \text{ kg} = 770 \text{ mg}$$

Elotuzumab steht gemäß Lauer-Taxe als PIK (Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates) in einer Packungsgröße mit einem Stück à 300 mg und einem Stück à 400 mg zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entsteht somit ein Verbrauch pro Gabe von 800 mg.

Unter Berücksichtigung der errechneten 30 Behandlungstage im 1. Jahr bzw. 26 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 800 mg liegt der Jahresverbrauch von Elotuzumab bei 24.000 mg im 1. Jahr bzw. 20.800 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 30 Tage x 800 mg = 24.000 mg
 Folgejahre: 26 Tage x 800 mg = 20.800 mg

Aus dem Jahresverbrauch von 24.000 mg im 1. Jahr bzw. 20.800 mg in den Folgejahren wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 60 Stück PIK à 400 mg im 1. Jahr bzw. 52 Stück PIK à 400 mg in den Folgejahren berechnet. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason werden folglich 60 Packungen mit 1 Stück PIK der Wirkstärke 400 mg im 1. Jahr bzw. 52 Packungen in den Folgejahren benötigt.

1. Jahr: 30 Tage x 2 x 400 mg pro Pck = 60 Pck
 Folgejahre: 26 Tage x 2 x 400 mg pro Pck = 52 Pck

Lenalidomid (REVLIMID®)

Für Lenalidomid in Kombination mit Elotuzumab und Dexamethason werden pro Jahr und Patient 13 Packungen mit 21 HKP der Wirkstärke 25 mg benötigt (Berechnung siehe Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason).

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 52 Behandlungstage sowie einem Verbrauch pro Gabe von 28 mg in Zyklus 1-2 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 sowie ab Zyklus 3 von 28 mg an den Tagen 1 und 15 und 40 mg an den Tagen 8 und 22 liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid bei 1.720 mg pro Patient im ersten Behandlungsjahr und bei 1.768 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 2 Zyklen x 4 Tage 28 mg + 11 Zyklen x 2 Tage 28 mg +
 11 Zyklen x 2 Tage 40 mg = 1.720 mg
 Folgejahre: 13 Zyklen x 2 Tage 28 mg + 13 Zyklen x 2 Tage 40 mg = 1.768 mg

Gemäß Lauer-Taxe stehen für Dexamethason in oraler Anwendungsform Packungsgrößen von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 20 mg und à 40 mg zur Verfügung. In einer Wirkstärke von 8 mg stehen Packungsgrößen von 10, 20, 50 und 100 TAB zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch des ersten Behandlungsjahres von 1.720 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 30 TAB à 8 mg, 30 TAB à 20 mg und 22 TAB à 40 mg berechnet. Für den Jahresverbrauch der Folgejahre von 1.768 mg wurde ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 26 TAB à 8 mg, 26 TAB à 20 mg und 26 TAB à 40 mg berechnet. Für Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid werden folglich im ersten Behandlungsjahr pro Patient 0,3 Packungen mit 100 TAB der Wirkstärke 8 mg, 0,6 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg und 0,44 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt. In den Folgejahren werden pro Patient 0,26 Packungen mit 100 TAB der Wirkstärke 8 mg, 0,52 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg und 0,52 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt.

Jahresverbrauch pro Wirkstärke:

1. Jahr: 30 Tage x 1 TAB 8 mg = 30 TAB 8 mg
 30 Tage x 1 TAB 20 mg = 30 TAB 20 mg
 22 Tage x 1 TAB 40 mg = 22 TAB 40 mg
 Folgejahre: 26 Tage x 1 TAB 8 mg = 26 TAB 8 mg
 26 Tage x 1 TAB 20 mg = 26 TAB 20 mg
 26 Tage x 1 TAB 40 mg = 26 TAB 40 mg

Jahresverbrauch an Packungen:

1. Jahr:	30 TAB 8 mg/100 TAB pro Pck = 0,30 Pck
	30 TAB 20 mg/50 TAB pro Pck = 0,60 Pck
	22 TAB 40 mg/50 TAB pro Pck = 0,44 Pck
Folgejahre:	26 TAB 8 mg/100 TAB pro Pck = 0,26 Pck
	26 TAB 20 mg/50 TAB pro Pck = 0,52 Pck
	26 TAB 40 mg/50 TAB pro Pck = 0,52 Pck

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Carfilzomib (Kyprolis®)

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Carfilzomib von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und von 27 mg/m² an allen darauffolgenden Behandlungstagen gemäß Fachinformation und einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m² gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 38 mg ohne Verwurf an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und von 51,30 mg an allen darauffolgenden Behandlungstagen.

Tag 1 und 2 des 1. Zyklus: 20 mg/m² x 1,90 m² = 38,00 mg

Ab Tag 3 des 1. Zyklus: 27 mg/m² x 1,90 m² = 51,30 mg

Carfilzomib steht gemäß Lauer-Taxe als PIF (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) in Packungsgrößen von 1 Stück à 10 mg, 1 Stück à 30 und 1 Stück à 60 mg zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergeben sich somit ein Verbrauch pro Gabe von 40 mg an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und ein Verbrauch pro Gabe von 60 mg ab Tag 3 des 1. Zyklus.

Unter Berücksichtigung der errechneten 76 Behandlungstage im 1. Jahr bzw. 52 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und ein Verbrauch pro Gabe von 60 mg ab Tag 3 des 1. Zyklus liegt der Jahresverbrauch von Carfilzomib bei 4.520 mg im 1. Jahr bzw. 3.120 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 2 Tage x 40 mg + 74 Tage x 60 mg = 4.520 mg

Folgejahre: 52 Tage x 60 mg = 3.120 mg

Aus dem Jahresverbrauch von 4.520 mg im 1. Jahr bzw. 3.120 mg in den Folgejahren wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 2 Stück PIF à 10 mg, 2 Stück PIF à 30 mg und 74 Stück PIF à 60 mg im 1. Jahr bzw. 52 Stück PIF à 60 mg in den Folgejahren berechnet. Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason werden folglich 2 Packungen PIF à 10 mg, 2 Packungen PIF à 30 mg und 74 Packungen PIF à 60 mg im 1. Jahr bzw. 52 Packungen PIF à 60 mg in den Folgejahren benötigt.

1. Jahr: 2 Tage x 10 mg Pck + 2 Tage x 30 mg Pck + 74 Tage x 60 mg Pck
= 2 Pck mit 10 mg + 2 Pck mit 30 mg + 74 Pck mit 60 mg

Folgejahre: 52 Tage x 60 mg pro Pck = 52 Pck

Lenalidomid (REVLIMID®)

Für Lenalidomid in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason werden pro Jahr und Patient 13 Packungen mit 21 HKP der Wirkstärke 25 mg benötigt (Berechnung siehe Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason).

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 52 Behandlungstage pro Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib und Lenalidomid bei 2.080 mg pro Patient.

$$52 \text{ Tage} \times 40 \text{ mg} = 2.080 \text{ mg}$$

Gemäß Lauer-Taxe stehen für Dexamethason in der Wirkstärke 40 mg Packungsgrößen von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 40 mg zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch von 2.080 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 52 TAB à 40 mg berechnet. Für Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib und Lenalidomid werden folglich pro Jahr pro Patient 1,04 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt.

$$\begin{aligned} 2.080 \text{ mg} / 40 \text{ mg} &= 52 \text{ TAB à } 40 \text{ mg} \\ 52 \text{ TAB} / 50 \text{ TAB pro Pck} &= 1,04 \text{ Pck} \end{aligned}$$

*Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)**Carfilzomib (Kyprolis®)*

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Carfilzomib von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und von 56 mg/m² an allen darauffolgenden Behandlungstagen gemäß Fachinformation und einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m² gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 38,00 mg ohne Verwurf an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und von 106,40 mg an allen darauffolgenden Behandlungstagen.

$$\begin{aligned} \text{Tag 1 und 2 des 1. Zyklus: } & 20 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 38,00 \text{ mg} \\ \text{Ab Tag 3 des 1. Zyklus: } & 56 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 106,40 \text{ mg} \end{aligned}$$

Carfilzomib steht gemäß Lauer-Taxe als PIF in einer Packungsgröße von 1 Stück à 10 mg, 1 Stück à 30 mg und 1 Stück à 60 mg zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergeben sich somit ein Verbrauch pro Gabe von 40 mg an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und ein Verbrauch pro Gabe von 110 mg ab Tag 3 des 1. Zyklus.

Unter Berücksichtigung der errechneten 78 Behandlungstage pro Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus und einem Verbrauch pro Gabe von 110 mg ab Tag 3 des 1. Zyklus liegt der Jahresverbrauch von Carfilzomib bei 8.440 mg im 1. Jahr bzw. 8.580 mg in den Folgejahren.

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr: } & 2 \text{ Tage} \times 40 \text{ mg} + 76 \text{ Tage} \times 60 \text{ mg} = 8.440 \text{ mg} \\ \text{Folgejahre: } & 78 \text{ Tage} \times 110 \text{ mg} = 8.580 \text{ mg} \end{aligned}$$

Aus dem Jahresverbrauch von 8.440 mg im 1. Jahr bzw. 8.580 mg in den Folgejahren wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 154 Stück PIF à 10 mg, 78 Stück PIF à 30 mg und 76 Stück PIF à 60 mg im 1. Jahr bzw. 156 Stück PIF à 10 mg, 78 Stück PIF à 30 mg und 78 Stück PIF à 60 mg berechnet. Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason werden folglich 154 Packungen PIF à 10 mg, 78 Packungen PIF à 30 mg und 76 Packungen PIF à 60 mg im 1. Jahr bzw. 156 Packungen PIF à 10 mg, 78 Packungen PIF à 30 mg und 78 Packungen PIF à 60 mg in den Folgejahren benötigt.

1. Jahr: 2 Tage x 10 mg Pck + 2 Tage x 30 mg Pck + 76 Tage x 2 x 10 mg Pck
 + 76 Tage x 30 mg Pck + 76 Tage x 60 mg Pck
 = 154 Pck mit 10 mg + 78 Pck mit 30 mg + 76 Pck mit 60 mg
 Folgejahre: 78 Tage x 2 x 10 mg Pck + 78 Tage x 30 mg Pck + 78 Tage x 60 mg Pck
 = 156 Pck mit 10 mg + 78 Pck mit 30 mg + 78 Pck mit 60 mg

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 104 Behandlungstage pro Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 20 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib und Lenalidomid bei 2.080 mg pro Patient.

$$104 \text{ Tage} \times 20 \text{ mg} = 2.080 \text{ mg}$$

Gemäß Lauer-Taxe stehen für Dexamethason in der Wirkstärke 20 mg Packungsgrößen von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 20 mg zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch von 2.080 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 104 TAB à 20 mg berechnet. Für Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib werden folglich pro Jahr pro Patient 2,08 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg benötigt.

$$2.080 \text{ mg} / 20 \text{ mg} = 104 \text{ TAB à } 20 \text{ mg}$$

$$104 \text{ TAB} / 50 \text{ TAB pro Pck} = 2,08 \text{ Pck}$$

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Daratumumab (DARZALEX®)

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Daratumumab von 16 mg/kg gemäß Fachinformation und einem durchschnittlichen KG von 77,00 kg gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.232 mg ohne Verwurf.

$$16 \text{ mg/kg} \times 77,00 \text{ kg} = 1.232,00 \text{ mg}$$

Daratumumab steht gemäß Lauer-Taxe als IFK in Packungsgrößen von einem Stück à 100 mg/5 ml und einem Stück à 400 mg/20 ml zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entsteht somit ein Verbrauch pro Gabe von 1.300 mg. Unter Berücksichtigung der errechneten 23 Behandlungstage im 1. Jahr bzw. 13 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 1.300 mg liegt der Jahresverbrauch von Daratumumab bei 29.900 mg im 1. Jahr bzw. 16.900 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 23 Tage x 1.300 mg = 29.900 mg
 Folgejahre: 13 Tage x 1.300 mg = 16.900 mg

Aus dem Jahresverbrauch von 29.900 mg im 1. Jahr bzw. 16.900 mg in den Folgejahren wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 69 Stück IFK à 400 mg und 23 Stück IFK à 100 mg im 1. Jahr bzw. 39 Stück IFK à 400 mg und 13 Stück IFK à 100 mg in den Folgejahren berechnet. Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason werden folglich 69 Packungen IFK à 400 mg und 23 Packungen IFK à 100 mg im 1. Jahr bzw. 39 Packungen IFK à 400 mg und 13 Packungen IFK à 100 mg in den Folgejahren benötigt.

1. Jahr: 23 Tage x 3 x 400 mg Pck + 23 Tage x 100 mg Pck
 = 69 Pck à 400 mg + 23 Pck à 100 mg
 Folgejahre: 13 Tage x 3 x 400 mg Pck + 13 Tage x 100 mg Pck
 = 39 Pck à 400 mg + 13 Pck à 100 mg

Lenalidomid (REVLIMID®)

Für Lenalidomid in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason werden pro Jahr und Patient 13 Packungen mit 21 HKP der Wirkstärke 25 mg benötigt (Berechnung siehe Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason).

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 29 Behandlungstage im 1. Jahr und 39 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid bei 1.160 mg pro Patient im ersten Behandlungsjahr und bei 1.560 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 29 Tage x 40 mg = 1.160 mg
 Folgejahre: 39 Tage x 40 mg = 1.560 mg

Gemäß Lauer-Taxe stehen für Dexamethason in der Wirkstärke 40 mg Packungsgrößen von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 40 mg zur Verfügung. Aus dem Jahresverbrauch des ersten Behandlungsjahres von 1.160 mg wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 29 TAB à 40 mg berechnet und für den Jahresverbrauch der Folgejahre von 1.560 mg ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 39 TAB à 40 mg. Für Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid werden folglich im ersten Behandlungsjahr pro Patient 0,58 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt. In den Folgejahren werden 0,78 Packungen mit 50 TAB der Wirkstärke 40 mg benötigt.

1. Jahr: 1.160 mg / 40 mg = 29 TAB à 40 mg
 29 TAB / 50 TAB pro Pck = 0,58 Pck
 Folgejahre: 1.560 mg / 40 mg = 39 TAB à 40 mg
 39 TAB / 50 TAB pro Pck = 0,78 Pck

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Daratumumab (DARZALEX®)***

Unter Berücksichtigung der Dosierung von Daratumumab von 16 mg/kg gemäß Fachinformation und einem durchschnittlichen KG von 77,00 kg gemäß aktuellem Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.232 mg ohne Verwurf.

$$16 \text{ mg/kg} \times 77,00 \text{ kg} = 1.232,00 \text{ mg}$$

Daratumumab steht gemäß Lauer-Taxe als IFK in Packungsgrößen von einem Stück à 100 mg/5 ml und einem Stück à 400 mg/20 ml zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entsteht somit ein Verbrauch pro Gabe von 1.300 mg. Unter Berücksichtigung der errechneten 21 Behandlungstage im 1. Jahr bzw. 13 Behandlungstage in den Folgejahren sowie einem Verbrauch pro Gabe von 1.300 mg liegt der Jahresverbrauch von Daratumumab bei 27.300 mg im 1. Jahr bzw. 16.900 mg in den Folgejahren.

1. Jahr: 21 Tage x 1.300 mg = 27.300 mg

Folgejahre: 13 Tage x 1.300 mg = 16.900 mg

Aus dem Jahresverbrauch von 27.300 mg im 1. Jahr bzw. 16.900 mg in den Folgejahren wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 63 Stück IFK à 400 mg und 21 Stück IFK à 100 mg im 1. Jahr bzw. 39 Stück IFK à 400 mg und 13 Stück IFK à 100 mg in den Folgejahren berechnet. Für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason werden folglich 63 Packungen IFK à 400 mg und 21 Packungen IFK à 100 mg im 1. Jahr bzw. 39 Packungen IFK à 400 mg und 13 Packungen IFK à 100 mg in den Folgejahren benötigt.

1. Jahr: 21 Tage x 3 x 400 mg Pck + 21 Tage x 100 mg Pck
= 63 Pck à 400 mg + 21 Pck à 100 mg

Folgejahre: 13 Tage x 3 x 400 mg Pck + 13 Tage x 100 mg Pck
= 39 Pck à 400 mg + 13 Pck à 100 mg

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 32 Behandlungstage im 1. Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 3,5 mg liegt der Jahresverbrauch von Bortezomib bei 112 mg.

$$32 \text{ Tage} \times 3,5 \text{ mg} = 112 \text{ mg}$$

Aus dem Verbrauch von 112 mg im 1. Jahr wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 32 Stück PIJ à 3,5 mg (Berechnung siehe zu bewertendes Arzneimittel) berechnet. Für Bortezomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason werden folglich 32 Packungen mit 1 PIJ der Wirkstärke 3,5 mg benötigt.

$$32 \text{ PIJ} \times 3,5 \text{ mg pro Pck} = 32 \text{ Pck}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der errechneten 53 Behandlungstage im 1. Jahr sowie einem Verbrauch pro Gabe von 20 mg liegt der Jahresverbrauch von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib bei 1.060 mg pro Patient.

$$53 \text{ Tage} \times 20 \text{ mg} = 1.060 \text{ mg}$$

Gemäß Lauer-Taxe stehen für Dexamethason in der Wirkstärke 20 mg Packungsgrößen von 10 TAB, 20 TAB und 50 TAB à 20 mg zur Verfügung. Aus dem Verbrauch von 1.060 mg im 1. Jahr wurde somit ein Jahresverbrauch pro Wirkstärke von 53 TAB à 20 mg berechnet. Aufgrund der begrenzten Zyklenzahl dieser Kombinationstherapie und den vorhandenen Packungsgrößen wird der Verwurf über das Jahr einberechnet. Für Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib werden folglich im 1. Jahr pro Patient 1 Packung mit 50 TAB der Wirkstärke 20 mg und 1 Packung mit 10 TAB der Wirkstärke 20 mg benötigt und es entsteht ein Verwurf von 7 TAB.

$$1.060 \text{ mg} / 20 \text{ mg} = 53 \text{ TAB à } 20 \text{ mg}$$

Unter Berücksichtigung des Verwurfs:

$$1 \text{ Pck } 50 \text{ TAB} + 1 \text{ Pck } 10 \text{ TAB}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		
Pomalidomid (IMNOVID®) 4 mg HKP, 14 St. PZN: 14406214	6.434,84	6.066,15 [1,77 ^a ; 366,92 ^b]
Bortezomib (Bortezomib STADA®) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO, 1 St. PZN: 14253673	1.600,00	1.522,71 [1,77 ^a ; 75,52 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg TAB, 50 St. PZN: 13721936	118,55	108,27 ^c [1,77 ^a ; 8,51 ^d]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin		
Bortezomib (Bortezomib STADA®) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO, 1 St. PZN: 14253673	1.600,00	1.522,71 [1,77 ^a ; 75,52 ^b]
Doxorubicin (Caelyx®) 20 mg/10 ml IFK, 1 St. PZN:07683692	752,38	708,49 [1,77 ^a ; 42,12 ^{b,e}]
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		
Bortezomib (Bortezomib STADA®) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO, 1 St. PZN: 14253673	1.600,00	1.522,71 [1,77 ^a ; 75,52 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg TAB, 50 St. PZN: 13721936	118,55	108,27 ^c [1,77 ^a ; 8,51 ^d]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg TAB, 20 St. PZN: 13721913	53,75	48,60 ^c [1,77 ^a ; 3,38 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		
Lenalidomid (REVLIMID®) 25 mg HKP, 21 St. PZN: 01875284	8.054,46	7.593,28 [1,77 ^a ; 459,41 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg TAB, 50 St. PZN: 13721965	187,70	171,95 ^c [1,77 ^a ; 13,98 ^d]
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		
Elotuzumab (Empliciti®) 400 mg PIK, 1 St. PZN: 11617407	1.557,58	1.470,13 [1,77 ^a ; 85,68 ^b]
Lenalidomid (REVLIMID®) 25 mg HKP, 21 St. PZN: 01875284	8.054,46	7.593,28 [1,77 ^a ; 459,41 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 8 mg TAB, 100 St. PZN: 13754427	123,07	112,43 ^c [1,77 ^a ; 8,87 ^d]
20 mg TAB, 50 St. PZN: 13721936	118,55	108,27 ^c [1,77 ^a ; 8,51 ^d]
40 mg TAB, 50 St. PZN: 13721965	187,70	171,95 ^c [1,77 ^a ; 13,98 ^d]
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		
Carfilzomib (Kyprolis®) 10 mg PIF, 1 St. PZN: 12405564	222,02	208,57 [1,77 ^a ; 11,68 ^b]
30 mg PIF, 1 St. PZN: 12405570	644,06	607,24 [1,77 ^a ; 35,05 ^b]
60 mg PIF, 1 St. PZN: 11182843	1.277,14	1.205,27 [1,77 ^a ; 70,10 ^b]
Lenalidomid (REVLIMID®) 25 mg HKP, 21 St. PZN: 01875284	8.054,46	7.593,28 [1,77 ^a ; 459,41 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg TAB, 50 St. PZN: 13721965	187,70	171,95 ^c [1,77 ^a ; 13,98 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason		
Carfilzomib (Kyprolis®) 10 mg PIF, 1 St. PZN: 12405564 30 mg PIF, 1 St. PZN: 12405570 60 mg PIF, 1 St. PZN: 11182843	222,02 644,06 1.277,14	208,57 [1,77 ^a ; 11,68 ^b] 607,24 [1,77 ^a ; 35,05 ^b] 1.205,27 [1,77 ^a ; 70,10 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg TAB, 50 St. PZN: 13721936	118,55	108,27 ^c [1,77 ^a ; 8,51 ^d]
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		
Daratumumab (DARZALEX®) 20 mg/ml, 100 mg/5 ml IFK, 1 St. PZN: 11564467 20 mg/ml, 400 mg/20 ml IFK, 1 St. PZN: 11564473	506,67 1.979,51	477,46 [1,77 ^a ; 27,44 ^b] 1.867,96 [1,77 ^a ; 109,78 ^b]
Lenalidomid (REVLIMID®) 25 mg HKP, 21 St. PZN: 01875284	8.054,46	7.593,28 [1,77 ^a ; 459,41 ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg TAB, 50 St. PZN: 13721965	187,70	171,95 ^c [1,77 ^a ; 13,98 ^d]
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		
Daratumumab (DARZALEX®) 20 mg/ml, 100 mg/5 ml IFK, 1 St. PZN: 11564467 20 mg/ml, 400 mg/20 ml IFK, 1 St. PZN: 11564473	506,67 1.979,51	477,46 [1,77 ^a ; 27,44 ^b] 1.867,96 [1,77 ^a ; 109,78 ^b]
Bortezomib (Bortezomib STADA®) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO, 1 St. PZN: 14253673	1.600,00	1.522,71 [1,77 ^a ; 75,52 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg TAB, 50 St. PZN: 13721936 20 mg TAB, 10 St. PZN: 13721907	118,55 32,08	108,27 ^c [1,77 ^a ; 8,51 ^d] 28,64 ^c [1,77 ^a ; 1,67 ^d]
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. c: Festbetrag Stufe 1 abzüglich der angegebenen Rabatte. d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. e: Rabatt durch Preismoratorium § 130a Absatz 3a SGB V. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Lauer-Fischer GmbH 2019)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-25 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apothekenabgabepreise und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V dargestellt, im Folgenden als GKV-Kosten bezeichnet. Es wurde möglichst das für den Behandlungsmodus zweckmäßigste und wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2019). Angaben zu Festbetragsgruppen wurden der aktuellen Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands entnommen (GKV-Spitzenverband 2019). Lagen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der separaten Kombinationstherapien identische Arzneimittel zugrunde, werden die Angaben aus Tabelle 3-25 lediglich einmal detailliert dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von IMNOVID® 4 mg, HKP, 14 Stück (PZN (Pharmazentralnummer): 14406214) in Höhe von 6.434,84 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (5.241,67 €) in Höhe von 366,92 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 6.066,15 €

IMNOVID® 4 mg, HKP, 14 Stück: 6.434,84 € - 366,92 € - 1,77 € = 6.066,15 €

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Bortezomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von Bortezomib STADA® 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO (Injektionslösung), 1 Stück (PZN: 14253673) in Höhe von 1.600,00 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (1.258,62 €) in Höhe von 75,52 € und nach Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.522,71 €

Bortezomib STADA® 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO, 1 Stück: 1.600,00 € - 75,52 € - 1,77 € = 1.522,71 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid und Bortezomib wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason TAD® 20 mg TAB, 50 Stück (PZN: 13721936) in Höhe von 118,55 € herangezogen, welches der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet ist. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 118,55 €. Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (85,08 €) in Höhe von 8,51 € sowie des Pflichtrabatts nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 108,27 €

Dexamethason TAD® 20 mg, TAB, 50 Stück: 118,55 € - 8,51 € - 1,77 € = 108,27 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie**Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx®)****Bortezomib (Bortezomib STADA®)**

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib STADA®) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Doxorubicin (Caelyx®)

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib wird der Apothekenabgabepreis von Caelyx® 20 mg IFK, 1 Stück (PZN: 07683692) in Höhe von 752,38 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (586,40 €) in Höhe von 41,05 € und nach Abzug des Rabatts durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a in Höhe von 1,07 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 708,49 €

Caelyx® 20 mg, IFK, 1 Stück: 752,38 € - 41,05 € - 1,07 € - 1,77 € = 708,49 €

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Bortezomib (Bortezomib STADA®)***

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib STADA®) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dexamethason werden die Kosten für Dexamethason TAD® 20 mg TAB 20 Stück (PZN: 13721913) und 50 Stück (PZN: 13721936) herangezogen.

Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten 50 Stück (PZN: 13721936):

Die Kosten für Dexamethason TAD® 20 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten 20 Stück (PZN: 13721913):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason TAD® 20 mg TAB, 20 Stück (PZN: 13721913) in Höhe von 53,75 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 53,75 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (33,82 €) in Höhe von 3,38 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 48,60 €

Dexamethason TAD® 20 mg, TAB, 20 Stück: 53,75 €- 3,38 €- 1,77 € = 48,60 €

Lenalidomid (REVLIMID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Lenalidomid (REVLIMID®)***

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von REVLIMID® 25 mg, HKP, 21 Stück (PZN: 01875284) in Höhe von 8.054,46 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (6.563,05 €) in Höhe von 459,41 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 7.593,28 €

REVLIMID® 25 mg, HKP, 21 Stück: 8.054,46 €- 459,41 €- 1,77 € = 7.593,28 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason TAD®, 40 mg, TAB, 50 Stück (PZN: 13721965) in Höhe von 187,70 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 187,70 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (139,77 €) in Höhe von 13,98 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 171,95 €

Dexamethason TAD® 40 mg, TAB, 50 Stück: 187,70 €- 13,98 €- 1,77 € = 171,95 €

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Elotuzumab (Empliciti®)*

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von Empliciti® 400 mg, PIK, 1 Stück (PZN: 11617407) in Höhe von 1.557,58 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (1.224,00 €) in Höhe von 85,68 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.470,13 €

Empliciti® 400 mg, PIK, 1 Stück: 1.557,58 €- 85,68 €- 1,77 € = 1.470,13 €

Lenalidomid (REVLIMID®)

Die Kosten für Lenalidomid (REVLIMID®) 25 mg HKP 21 Stück sind bereits unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dargestellt.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dexamethason werden die Kosten für Dexamethason TAD® herangezogen. Verwendet werden Packungen mit 100 TAB à 8 mg (PZN: 13754427), 50 TAB à 20 mg (PZN: 13721936) und 50 TAB à 40 mg (PZN: 13721965).

Dexamethason TAD® 8 mg Tabletten 100 Stück (PZN: 13754427):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason TAD® 8 mg, TAB, 100 Stück (PZN: 13754427) in Höhe von 123,07 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet.

Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 123,07 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (88,66 €) in Höhe von 8,87 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 112,43 €

Dexamethason TAD[®] 8 mg, TAB, 100 Stück: 123,07 €- 8,87 €- 1,77 € = 112,43 €

Dexamethason TAD[®] 20 mg Tabletten 50 Stück (PZN: 13721936):

Die Kosten für Dexamethason TAD[®] 20 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Dexamethason TAD[®] 40 mg Tabletten 50 Stück (PZN: 13721965):

Die Kosten für Dexamethason TAD[®] 40 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dargestellt.

Carfilzomib (Kyprolis[®]) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID[®]) und Dexamethason (Dexamethason TAD[®])

Carfilzomib (Kyprolis[®])

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Carfilzomib werden die Kosten für Kyprolis[®] herangezogen. Verwendet werden die Packungen mit 1 Stück PIF à 10 mg (PZN: 12405564), 30 mg (PZN: 12405570) und 60 mg (PZN: 11182843).

Kyprolis[®] 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN: 12405564):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von Kyprolis[®] 10 mg, PIF, 1 Stück (PZN: 12405564) in Höhe von 222,02 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (166,91 €) in Höhe von 11,68 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 208,57 €

Kyprolis[®] 10 mg, PIF, 1 Stück: 222,02 €- 11,68 €- 1,77 € = 208,57 €

Kyprolis[®] 30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN: 12405570):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von Kyprolis[®] 30 mg, PIF, 1 Stück (PZN: 12405570) in Höhe von 644,06 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (500,73 €) in Höhe von 35,05 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 607,24 €

Kyprolis[®] 30 mg, PIF, 1 Stück: 644,06 €- 35,05 €- 1,77 € = 607,24 €

Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN: 11182843):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von Kyprolis® 60 mg, PIF, 1 Stück (PZN: 11182843) in Höhe von 1.277,14 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (1.001,46 €) in Höhe von 70,10 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.205,27 €

Kyprolis® 60 mg, PIF, 1 Stück: 1.277,14 € - 70,10 € - 1,77 € = 1.205,27 €

Lenalidomid (REVLIMID®)

Die Kosten für Lenalidomid (REVLIMID®) 25 mg HKP 21 Stück sind bereits unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dargestellt.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Kosten für Dexamethason TAD® 40 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dargestellt.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Carfilzomib (Kyprolis®)***

Die Kosten für Carfilzomib (Kyprolis®) PIF à 10 mg, 30 mg und 60 mg sind bereits unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason dargestellt.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Kosten für Dexamethason TAD® 20 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Daratumumab (DARZALEX®)***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Daratumumab werden die Kosten für DARZALEX® herangezogen. Verwendet werden die Packungen mit 1 Stück IFK mit 20 mg/ml, 100 mg/5 ml (PZN: 11564467) und 20 mg/ml, 400 mg/20 ml (PZN: 11564473).

DARZALEX® 20 mg/ml, 100 mg/5 ml Infusionslösungskonzentrat (PZN: 11564467):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von DARZALEX® 100 mg, IFK, 1 Stück (PZN: 11564467) in Höhe von 506,67 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (392,06 €) in Höhe von 27,44 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 477,46 €

DARZALEX, 100 mg, IFK, 1 Stück: 506,67 €- 27,44 €- 1,77 € = 477,46 €

DARZALEX[®] 20 mg/ml, 400 mg/20 ml Infusionslösungskonzentrat (PZN: 11564473):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird der Apothekenabgabepreis von DARZALEX[®] 400 mg, IFK, 1 Stück (PZN: 11564473) in Höhe von 1.979,51 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (1.568,24 €) in Höhe von 109,78 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.867,96 €

DARZALEX[®] 400 mg, IFK, 1 Stück: 1.979,51 €- 109,78 €- 1,77 € = 1.867,96 €

Lenalidomid (REVLIMID[®])

Die Kosten für Lenalidomid (REVLIMID[®]) 25 mg HKP 21 Stück sind bereits unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dargestellt.

Dexamethason (Dexamethason TAD[®])

Die Kosten für Dexamethason TAD[®] 40 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dargestellt.

Daratumumab (DARZALEX[®]) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA[®]) und Dexamethason (Dexamethason TAD[®])

Daratumumab (DARZALEX[®])

Die Kosten für Daratumumab (DARZALEX[®]) 1 Stück IFK à 100 mg/5 ml und 400 mg/20 ml sind bereits unter Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason dargestellt.

Bortezomib (Bortezomib STADA[®])

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib STADA[®]) 2,5 mg/ml, 3,5 mg/1,4 ml ILO sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Dexamethason (Dexamethason TAD[®])

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dexamethason werden die Kosten für Dexamethason TAD[®] 20 mg TAB 50 Stück (PZN: 13721936) und 10 Stück (PZN: 13721913) herangezogen.

Dexamethason TAD[®] 20 mg Tabletten 50 Stück (PZN: 13721936):

Die Kosten für Dexamethason TAD[®] 20 mg TAB 50 Stück sind bereits unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten 10 Stück (PZN: 13721907):

Zur Berechnung der GKV-Kosten pro Packung von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason TAD® 20 mg TAB, 10 Stück (PZN: 13721907) in Höhe von 32,08 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 32,08 €. Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (16,68 €) in Höhe von 1,67 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 28,64 €.

Dexamethason TAD® 20 mg, TAB, 10 Stück: 32,08 € - 1,67 € - 1,77 € = 28,64 €

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 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 1,12 Folgejahre: 0,71	1. Jahr: 19 Folgejahre: 12
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	0,76	13
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	0,76	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1	17
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1	8
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 1,46 Folgejahre: 0,92	1. Jahr: 19 Folgejahre: 12
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason 8 mg i. v.	1.-2. Zyklus: 4 ab dem 3. Zyklus: 2	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26
		Prämedikation: H1-Antihistaminikum	1.-2. Zyklus: 4 ab dem 3. Zyklus: 2	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26
		Prämedikation: H2-Antihistaminikum	1.-2. Zyklus: 4 ab dem 3. Zyklus: 2	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26
		Prämedikation: Antipyretika ^a	1.-2. Zyklus: 4 ab dem 3. Zyklus: 2	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26
		Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 1,46 Folgejahre: 0,92	1. Jahr: 19 Folgejahre: 12
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 1,46 Folgejahre: 0,92	1. Jahr: 19 Folgejahre: 12
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

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
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.	Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13
		Prämedikation: Anti-pyretika ^a	Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13
		Prämedikation: Anti-histaminikum	Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg oral	Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 1,46 Folgejahre: 0,92	1. Jahr: 19 Folgejahre: 12
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	1	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.	Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13
		Prämedikation: Antipyretika ^a	Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13
		Prämedikation: Antihistaminikum	Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25 1 x alle 4 Wochen	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1	8
<p>a: Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von 650-1.000 mg mit Paracetamol kann nicht erreicht werden, da derzeit kein solches Arzneimittel auf dem deutschen Markt zur Verfügung steht. Aus diesem Grund wird auf eine Dosierung in Höhe von 500-1.000 mg zurückgegriffen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe Ltd. 2017, Amgen Europe B.V. 2018, Janssen-Cilag International NV 2018a, Janssen-Cilag International NV 2018b, STADAPHARM GmbH 2018, BMS 2019, Celgene Europe B.V. 2019a, Celgene Europe B.V. 2019b, KBV 2019)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei den in Tabelle 3-26 aufgeführten und nachfolgend beschriebenen zusätzlichen GKV-Leistungen wurde eine Zuordnung einzelner Leistungen auf Basis des EBM (Einheitlichen Bewertungsmaßstab)-Katalogs des 1. Quartals 2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vorgenommen (KBV 2019).

Leistungsbeschreibungen, bei denen es sich um zusätzliche GKV-Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen handelt, blieben in der nachfolgenden Aufstellung unberücksichtigt. Hierbei handelt es sich insbesondere um die hämatologische, onkologische Grund- und Zusatzpauschale, die für jede Myelom-Therapie unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff bzw. der eingesetzten Wirkstoffkombination zur Anwendung kommt.

Leistungsbeschreibungen, die sich aus den Fachinformationen von Dexamethason ergeben, wurden ebenfalls im Folgenden nicht berücksichtigt, da Dexamethason ausschließlich in der Kombinationstherapie von Bortezomib mit Doxorubicin keine Anwendung findet. Dies gilt insbesondere für empfohlene augenärztliche Kontrollen bei der Langzeitbehandlung mit Dexamethason (Augenärztliche Grundpauschalen und Zuschläge).

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) ist das Blutbild zu Beginn der Behandlung, anschließend in den ersten 8 Wochen wöchentlich und danach monatlich mittels großem Blutbild zu kontrollieren. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abrechenbar.

1. Jahr: 1 Behandlungsbeginn + 8 wöchentlich + 10 monatlich = 19 Leistungen
Folgejahre: 12 monatlich = 12 Leistungen

Aus dieser Anforderung ergeben sich 19 EBM-Leistungen im 1. Jahr und 12 EBM-Leistungen in den Folgejahren.

1. Jahr: 19 Leistungen/17 Zyklen = 1,12 Leistungen je Zyklus
Folgejahre: 12 Leistungen/17 Zyklen = 0,71 Leistungen je Zyklus

Schwangerschaftsnachweis

Gemäß der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Je Leistung des konventionellen Schwangerschaftstests ist die EBM-Ziffer 32132 „Schwangerschaftsnachweis“ abrechenbar.

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

Der ärztlich überwachte Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung. Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden.

Im Rahmen des EU-RMP (Risikomanagementplan) Version (V) 15.1 von Pomalidomid (IMNOVID®) wird der konventionelle Schwangerschaftstest als einer von zwei Testverfahren erwähnt. (“Any abnormal pregnancy test result (e. g. β -HCG elevated and positive urine pregnancy test) is immediately processed.” – “Jegliches abnormales Testergebnis (z. B. erhöhte β -HCG-Werte und positive Urintestergebnisse) wird unverzüglich bearbeitet“ (Celgene Europe B.V. 2019c). Abrechenbar für den konventionellen Schwangerschaftstest ist die EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“ [EBM-Ziffer 32132].

Da in der Fachinformation eine Wiederholung des Schwangerschaftstests alle 4 Wochen beschrieben ist, ergeben sich pro Behandlungsjahr 13 EBM-Leistungen für Frauen im gebärfähigen Alter.

$$13 \text{ Leistungen}/17 \text{ Zyklen} = 0,76 \text{ Leistungen je Zyklus}$$

Da Schwangerschaftstests nur für einen geringen Anteil an Patienten, nämlich für gebärfähige Patientinnen durchgeführt werden müssen, besitzt diese zusätzlich notwendige GKV-Leistung nur eine geringe Relevanz innerhalb der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet. Der Anteil wurde im vorausgegangenen Verfahren auf 2,6 % geschätzt (Celgene GmbH 2015). Somit müssen bei 97,4 % der Patienten in der GKV-Zielpopulation keine Schwangerschaftstests durchgeführt werden.

Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352]

Gemäß der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) und Erwähnung im EU-RMP von Pomalidomid (IMNOVID®) kommt für Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich ein regelmäßiger β -HCG (humanes Choriongonadotropin)-Test infrage.

Der genaue Wortlaut aus dem RMP V 15.1 findet sich in der vorangegangenen Beschreibung der EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“. Hierin findet der β -HCG-Test ebenfalls Erwähnung. Abrechenbar für den β -HCG-Test ist die EBM-Leistung „Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test)“ [EBM-Ziffer 32352].

Da in der Fachinformation eine Wiederholung des β -HCG-Tests alle 4 Wochen beschrieben ist, ergeben sich pro Behandlungsjahr 13 EBM-Leistungen für Frauen im gebärfähigen Alter.

$$13 \text{ Leistungen}/17 \text{ Zyklen} = 0,76 \text{ Leistungen je Zyklus}$$

Die Häufigkeit der erbrachten EBM-Leistung „Choriongonadotropin (HCG und/oder β -HCG-Test)“ errechnet sich analog zu der EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“ und gilt somit auch in diesem Fall lediglich für 2,6 % aller Patienten der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im Anwendungsgebiet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib (Bortezomib STADA®) soll die Thrombozytenzahl vor jeder Gabe von Bortezomib kontrolliert werden. Während der gesamten Behandlung soll außerdem das Differentialblutbild engmaschig kontrolliert werden.

Gemäß der Fachinformation von Doxorubicin (Caelyx®) sollte eine Überwachung mindestens vor jeder Dosisverabreichung von Doxorubicin erfolgen. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abrechenbar.

17 x je Behandlung = 17 Leistungen

Aus dieser Anforderung ergeben sich 17 EBM-Leistungen pro Behandlungsjahr.

17 Leistungen / 17 Zyklen = 1 Leistung je Zyklus

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib (Bortezomib STADA®) soll die Thrombozytenzahl vor jeder Gabe von Bortezomib kontrolliert werden. Während der gesamten Behandlung soll außerdem das Differentialblutbild engmaschig kontrolliert werden. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abrechenbar.

1. Jahr: 8 x je Behandlung = 8 Leistungen

Aus dieser Anforderung ergeben sich 8 EBM-Leistungen im 1. Jahr.

1. Jahr: 8 Leistungen / 8 Zyklen = 1 Leistung je Zyklus

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) ist das Blutbild zu Beginn der Behandlung, anschließend in den ersten 8 Wochen wöchentlich und danach monatlich mittels großem Blutbild zu kontrollieren. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer 32122 „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abrechenbar.

1. Jahr: 1 x Behandlungsbeginn + 8 wöchentlich + 10 monatlich = 19 Leistungen

Folgejahre: 12 x monatlich = 12 Leistungen

Aus dieser Anforderung ergeben sich 19 EBM-Leistungen im 1. Jahr und 12 EBM-Leistungen in den Folgejahren.

1. Jahr: 19 Leistungen / 13 Zyklen = 1,46 Leistungen je Zyklus

Folgejahre: 12 Leistungen / 13 Zyklen = 0,92 Leistungen je Zyklus

Schwangerschaftsnachweis

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Je Leistung des konventionellen Schwangerschaftstests ist die EBM-Ziffer 32132 „Schwangerschaftsnachweis“ abrechenbar.

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

Der ärztlich überwachte Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung. Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden.

Im Rahmen des EU-RMP V 24.0 von Lenalidomid (REVLIMID®) wird der konventionelle Schwangerschaftstest als einer von zwei Testverfahren erwähnt: “Any abnormal pregnancy test result (e. g. β -HCG elevated and positive urine pregnancy test) is immediately processed.” – “Jegliches abnormales Testergebnis (z. B. erhöhte β -HCG-Werte und positive Urintestergebnisse) wird unverzüglich bearbeitet“ (Celgene Europe Ltd. 2017). Abrechenbar für den konventionellen Schwangerschaftstest ist die EBM-Leistung „Schwangerschaftsnachweis“ [EBM-Ziffer 32132].

Da in der Fachinformation eine Wiederholung des Schwangerschaftstests alle 4 Wochen beschrieben ist, ergeben sich pro Behandlungsjahr 13 EBM-Leistungen für Frauen im gebärfähigen Alter.

$$13 \text{ Leistungen} / 13 \text{ Zyklen} = 1 \text{ Leistung je Zyklus}$$

Bei gerundet 13 Zyklen pro Jahr ergibt sich eine Leistung je Zyklus.

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

Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352]

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) und Erwähnung im EU-RMP von Lenalidomid (REVLIMID®) kommt für Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich ein regelmäßiger β -HCG-Test infrage.

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

Da in der Fachinformation eine Wiederholung des β -HCG-Tests alle 4 Wochen beschrieben ist, ergeben sich pro Behandlungsjahr 13 EBM-Leistungen für Frauen im gebärfähigen Alter.

$$13 \text{ Leistungen}/13 \text{ Zyklen} = 1 \text{ Leistung je Zyklus}$$

Bei gerundet 13 Zyklen pro Jahr ergibt sich eine Leistung je Zyklus.

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

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Prämedikation: Dexamethason 8 mg i. v.

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) muss Dexamethason (8 mg i. v.) als Prämedikation 45-90 Minuten vor jeder Verabreichung von Elotuzumab gegeben werden (BMS 2019).

Aus dieser Anforderung ergeben sich 30 Prämedikationen mit Dexamethason im 1. Jahr und 26 Prämedikationen in den Folgejahren.

Prämedikation: H1-Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) muss ein H1-Antihistaminikum, Diphenhydramin, in einer Dosierung von 25-50 mg oder ein Äquivalent, als Prämedikation 45-90 Minuten vor jeder Verabreichung von Elotuzumab gegeben werden (BMS 2019).

Aus dieser Anforderung ergeben sich 30 Prämedikationen mit einem H1-Antihistaminikum im 1. Jahr und 26 Prämedikationen in den Folgejahren.

Prämedikation: H2-Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) muss ein H2-Antihistaminikum, Ranitidin, in einer Dosierung von 50 mg intravenös oder 150 mg oral oder ein Äquivalent, als Prämedikation 45-90 Minuten vor jeder Verabreichung von Elotuzumab gegeben werden (BMS 2019).

Aus dieser Anforderung ergeben sich 30 Prämedikationen mit einem H2-Antihistaminikum im 1. Jahr und 26 Prämedikationen in den Folgejahren.

Prämedikation: Antipyretika

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) muss ein Antipyretikum, Paracetamol, in einer Dosierung von 650-1.000 mg oral, als Prämedikation 45-90 Minuten vor jeder Verabreichung von Elotuzumab gegeben werden (BMS 2019). In oraler Anwendungsform steht derzeit kein Arzneimittel mit Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Aus diesem Grund wird auf eine Dosierung von Paracetamol als Prämedikation in Höhe von 500-1.000 mg zurückgegriffen.

Aus dieser Anforderung ergeben sich 30 Prämedikationen mit einem Antipyretikum im 1. Jahr und 26 Prämedikationen in den Folgejahren.

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Lenalidomid ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen. Die Details sind unter der Beschreibung zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) ergeben sich für Carfilzomib und Dexamethason keine zwingend heranzuziehenden, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Lenalidomid ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen. Die Details sind unter der Beschreibung zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) wird in Kombination mit Dexamethason keine zwingend heranzuziehende, zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.

Gemäß der in der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) aufgeführten relevanten klinischen Studie (MMY3003) muss Dexamethason in einer Dosis von 20 mg als Prämedikation vor jeder Verabreichung von Daratumumab gegeben werden. Dexamethason wird vor der ersten Infusion mit DARZALEX® intravenös verabreicht (Janssen-Cilag International NV 2018a). Anschließend kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden. Im Folgenden wird von einer intravenösen Anwendung ausgegangen.

Aus dieser Anforderung ergeben sich 23 Anwendungen mit Dexamethason im 1. Jahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Prämedikation: Antipyretika

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) muss ein Antipyretikum, 650-1.000 mg orales Paracetamol, als Prämedikation vor jeder Verabreichung von Daratumumab gegeben werden (Janssen-Cilag International NV 2018a). In oraler Anwendungsform steht derzeit kein Arzneimittel mit Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Aus diesem Grund wird auf eine Dosierung von Paracetamol als Prämedikation in Höhe von 500-1.000 mg zurückgegriffen.

Aus dieser Anforderung ergeben sich 23 Anwendungen mit einem Antipyretikum im 1. Jahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Prämedikation: Antihistaminikum (25-50 mg Diphenhydramin oder Äquivalent)

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) soll ein Antihistaminikum, 25-50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder ein Äquivalent, als Prämedikation vor jeder Verabreichung von Daratumumab gegeben werden (Janssen-Cilag International NV 2018a).

Aus dieser Anforderung ergeben sich 23 Anwendungen mit einem Antihistaminikum im 1. Jahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Postmedikation: Dexamethason 20 mg oral

Gemäß der relevanten klinischen Studie (MMY3003) wurde Dexamethason in einer Dosis von 20 mg als Postmedikation nach jeder Verabreichung von Daratumumab gegeben (Janssen-Cilag International NV 2018a).

Aus dieser Anforderung ergeben sich 23 Anwendungen mit einem Antihistaminikum im 1. Jahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) wird darauf hingewiesen, dass gemäß der Fachinformation für die in Kombination angewendeten Arzneimittel während der Behandlung regelmäßig ein großes Blutbild anzufertigen ist. Daher werden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen.

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Lenalidomid ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen. Die Details sind unter der Beschreibung zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.

In der gemäß Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) relevanten klinischen Studie (MMY3004) wurde Dexamethason in einer Dosis von 20 mg als Prämedikation vor jeder Verabreichung von Daratumumab gegeben (Janssen-Cilag International NV 2018a). Dexamethason wird vor der ersten Infusion mit DARZALEX® intravenös verabreicht (Janssen-Cilag International NV 2018a). Anschließend kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden. Im Folgenden wird von einer intravenösen Anwendung ausgegangen.

Aus dieser Anforderung ergeben sich 21 Anwendungen mit Dexamethason im 1. Jahr und 13 Behandlungen in den Folgejahren.

Die Details zu den weiteren notwendigen GKV-Leistungen, die gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) anfallen, sind unter der Beschreibung zur zVT Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu finden.

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Bortezomib ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Bortezomib (Bortezomib STADA®) herangezogen. Die Details sind unter der Beschreibung zur zVT Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1,10
Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132]	1,30
Choriongonadotropin (HCG- und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352]	6,10
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dexamethason 8 mg i. v. z. B. Dexa 8 mg inject JENAPHARM®, ILO, 10 St. PZN: 08704404	17,56 ^a [1,77 ^b ; 0,72 ^c]
H1-Antihistaminikum z. B. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (4 ml à 4 mg), ILO, 5 St. PZN: 14039916	14,76 [1,77 ^b ; 1,17 ^{d,e}]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
H2-Antihistaminikum z. B. Ranitic® 150 mg FTA, 100 St. PZN: 07277526	17,38 ^f [1,77 ^b ; 0,70 ^c]
Antipyretika z. B. Paracetamol STADA® 500 mg, TAB, 50 St. PZN: 08999345	10,66 ^a [1,77 ^b ; 0,12 ^c]
Dexamethason 20 mg i. v. z. B. Dexa-Allvoran® 4 mg, ILO, 10 St. PZN: 04787238	14,38 ^a [1,77 ^b ; 0,44 ^c]
Dexamethason 20 mg oral Dexamethason TAD® 20 mg TAB, 50 St. PZN: 13721936	108,27 ^a [1,77 ^b ; 8,51 ^c]
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1,10
Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132]	1,30
Choriongonadotropin (HCG- und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352]	6,10
<p>a: Festbetrag Stufe 1 abzüglich der angegebenen Rabatte. b: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung. c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. d: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. e: Rabatt durch Preisermäßigung nach § 130a Absatz 3a SGB V. f: Festbetrag Stufe 2 abzüglich der angegebenen Rabatte. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (KBV 2019, Lauer-Fischer GmbH 2019)</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen einer Blutbildkontrolle wird die EBM-Ziffer 32122 aus dem aktuellen EBM-Katalog der kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (KBV 2019). Demnach liegen die Kosten pro Leistung bei 1,10 €

Schwangerschaftsnachweis

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eines Schwangerschaftstests wird die EBM-Ziffer 32132 aus dem aktuellen EBM-Katalog der kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (KBV 2019). Demnach liegen die Kosten pro Leistung bei 1,30 €. Diese Leistung fällt nur bei Frauen im gebärfähigen Alter und damit bei 2,6 % aller Patienten in der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet an.

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

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eines β -HCG-Test wird die EBM-Ziffer 32352 aus dem aktuellen EBM-Katalog der kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (KBV 2019). Demnach liegen die Kosten pro Leistung bei 6,10 € Diese Leistung fällt nur bei Frauen im gebärfähigen Alter und damit bei 2,6 % aller Patienten in der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet an.

Dexamethason 8 mg i. v.

Zur Berechnung der GKV-Kosten von Dexamethason 8 mg i. v. wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason 8 mg, Ampullen ILO, 10 Stück (PZN: 08704404) in Höhe von 20,05 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 3 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 20,05 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (7,17 €) in Höhe von 0,72 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 17,56 €

Dexamethason 8 mg, ILO, 10 Stück: 20,05 € - 0,72 € - 1,77 € = 17,56 €

H1-Antihistaminikum

Zur Berechnung der GKV-Kosten eines H1-Antihistaminikums wird der Apothekenabgabepreis von Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (4 ml Ampullen à 4 mg), 5 Stück ILO (PZN: 14039916) in Höhe von 18,56 € herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass pro Patient pro Anwendung 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml ILO verwendet werden. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (5,99 €) nach § 130a Abs. 1 in Höhe von 0,42 € und nach Abzug des Rabatts durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a in Höhe von 1,61 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 14,76 €

Histakut Dimetindenmaleat, 1 mg/ml, 4 ml, ILO, 5 Stück:

18,56 € - 0,42 € - 1,61 € - 1,77 € = 14,76 €

H2-Antihistaminikum

Zur Berechnung der GKV-Kosten eines H2-Antihistaminikums wird der Apothekenabgabepreis von Ranitic[®], 150 mg, FTA (Filmtabletten), 100 Stück (PZN: 07277526) in Höhe von 19,85 € herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass pro Patient pro Anwendung eine FTA Ranitic[®] 150 mg verwendet wird. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe H2-Antagonisten, Gruppe 1A (Stufe 2) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 19,85 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (7,01 €) in Höhe von 0,70 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 17,38 €

Ranitic[®], 150 mg, FTA, 100 Stück: 19,85 €- 0,70 €- 1,77 € = 17,38 €

Antipyretika

Gemäß Fachinformation von DARZALEX[®] und Empliciti[®] (Janssen-Cilag International NV 2018a, BMS 2019) wird eine Gabe von Paracetamol als Begleitmedikation von 650-1.000 mg oral empfohlen. In oraler Anwendungsform steht derzeit kein Arzneimittel mit Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Aus diesem Grund wird als Prämedikation auf eine Dosierung von Paracetamol in Höhe von 500-1.000 mg zurückgegriffen.

Zur Berechnung der GKV-Kosten von Paracetamol wird der Apothekenabgabepreis von Paracetamol STADA[®], 500 mg, TAB, 50 Stück (PZN: 08999345) in Höhe von 14,99 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Paracetamol, Gruppe 1A (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 12,55 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (1,24 €) in Höhe von 0,12 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 10,66 €

Paracetamol STADA[®], 500 mg, TAB, 50 Stück: 12,55 €- 0,12 €- 1,77 € = 10,66 €

Dexamethason 20 mg i. v.

Zur Berechnung der GKV-Kosten von Dexamethason 20 mg i. v. wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason[®], 4 mg, 10 Stück ILO (PZN: 04787238) in Höhe von 16,59 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 3 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 16,59 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (4,43 €) in Höhe von 0,44 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 14,38 €

Dexa-Allvoran[®], 4 mg, ILO, 10 Stück: 16,59 €- 0,44 €- 1,77 € = 14,38 €

Dexamethason 20 mg oral

Zur Berechnung der GKV-Kosten von Dexamethason 20 mg oral wird der Apothekenabgabepreis von Dexamethason TAD[®] 20 mg TAB, 50 Stück (PZN: 13721936) in Höhe von 118,55 € herangezogen. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 118,55 € Nach Abzug des Rabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (85,08 €) in Höhe von 8,51 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 108,27 €

Dexamethason TAD[®] 20 mg, TAB, 50 Stück: 118,55 €- 8,51 €- 1,77 € = 108,27 €

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: 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				
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 20,90 Folgejahre: 13,20	1. Jahr: 63.870,40-72.188,60 Folgejahre: 40.339,20-45.592,80
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	16,90 pro gebärfähiger Frau	1.344,64-1.519,76
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	79,30 pro gebärfähiger Frau	6.295,36-7.115,24
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	Pro Behandlungsjahr: 18,70	Pro Behandlungsjahr: 57.147,20-64.589,80
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 8,80	1. Jahr: 26.892,80-30.395,20

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
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 20,90 Folgejahre: 13,20	1. Jahr: 63.870,40-72.188,60 Folgejahre: 40.339,20-45.592,80
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	16,90 pro gebärfähiger Frau	1.344,64-1.519,76
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	79,30 pro gebärfähiger Frau	6.295,36-7.115,24
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason 8 mg i. v.	1. Jahr: 52,68 Folgejahre: 45,66	1. Jahr: 160.990,08-181.956,72 Folgejahre: 139.536,96-157.709,64
		Prämedikation: Antipyretika	1. Jahr: 6,40-12,79 Folgejahre: 5,54-11,09	1. Jahr: 39.086,24-44.176,66 (Obergrenze ^a) Folgejahre: 33.891,04-38.304,86 (Obergrenze ^a)
		Prämedikation: H1-Antihistaminikum	1. Jahr: 177,12 Folgejahre: 153,50	1. Jahr: 541.278,72-611.772,48 Folgejahre: 469.096,00-530.189,00
		Prämedikation: H2-Antihistaminikum	1. Jahr: 5,21 Folgejahre: 4,52	1. Jahr: 15.921,76-17.995,34 Folgejahre: 13.813,12-15.612,08
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 20,90 Folgejahre: 13,20	1. Jahr: 63.870,40-72.188,60 Folgejahre: 40.339,20-45.592,80

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
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	16,90 pro gebärfähiger Frau	1.344,64-1.519,76
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	79,30 pro gebärfähiger Frau	6.295,36-7.115,24
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 20,90 Folgejahre: 13,20	1. Jahr: 63.870,40-72.188,60 Folgejahre: 40.339,20-45.592,80
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	16,90 pro gebärfähiger Frau	1.344,64-1.519,76
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	79,30 pro gebärfähiger Frau	6.295,36-7.115,24
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

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
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.	1. Jahr: 165,37 Folgejahre: 93,47	1. Jahr: 505.370,72-571.187,98 Folgejahre: 285.644,32-322.845,38
		Prämedikation: Antipyretika	1. Jahr: 4,90-9,81 Folgejahre: 2,77-5,54	1. Jahr: 29.979,36-33.883,74 (Obergrenze ^a) Folgejahre: 16.930,24-19.135,16 (Obergrenze ^a)
		Prämedikation: Antihistaminikum	1. Jahr: 135,79 Folgejahre: 76,75	1. Jahr: 414.974,24-469.018,66 Folgejahre: 234.548,00-265.094,50
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg oral	1. Jahr: 49,80 Folgejahre: 28,15	1. Jahr: 152.188,80-172.009,20 Folgejahre: 86.026,40-97.230,10
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 20,90 Folgejahre: 13,20	1. Jahr: 63.870,40-72.188,60 Folgejahre: 40.339,20-45.592,80
		Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132] (bei 2,6 % aller Patienten)	16,90 pro gebärfähiger Frau	1.344,64-1.519,76
		Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352] (bei 2,6 % aller Patienten)	79,30 pro gebärfähiger Frau	6.295,36-7.115,24

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
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.	1. Jahr: 150,99 Folgejahre: 93,47	1. Jahr: 461.425,44-521.519,46 Folgejahre: 285.644,32-322.845,38
		Prämedikation: Antipyretika	1. Jahr: 4,48-8,95 Folgejahre: 2,77-5,54	1. Jahr: 27.351,20-30.913,30 (Obergrenze ^a) Folgejahre: 16.930,24-19.135,16 (Obergrenze ^a)
		Prämedikation: Antihistaminikum	1. Jahr: 123,98 Folgejahre: 76,75	1. Jahr: 378.882,88-428.226,92 Folgejahre: 234.548,00-265.094,50
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	1. Jahr: 8,80	1. Jahr: 26.892,80-30.395,20
<p>a: Als Obergrenze sind ausschließlich die Kosten der höheren Dosierung mit 1.000 mg dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (KBV 2019, Lauer-Fischer GmbH 2019)</p>				

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]

Gemäß der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID[®]) fallen im 1. Jahr 19 Leistungen und in den Folgejahren 12 Leistungen pro Patient an. Im 1. Jahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 20,90 € in den Folgejahren in Höhe von 13,20 €. Dies ergibt für die gesamte GKV-Zielpopulation im 1. Jahr Kosten in Höhe von 63.870,40-72.188,60 € und 40.339,20-45.592,80 € in den Folgejahren.

Die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die GKV insgesamt wird exemplarisch für den Blutstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt. Hierzu wurden die sich jeweils ergebenden Kosten mit der GKV-Zielpopulation (3.056-3.454 Patienten) multipliziert. Da die Berechnung für die zVT identisch erfolgt, wird auf die erneute Darstellung der Details zur Berechnung der in der Tabelle dargestellten Werte im Folgenden verzichtet.

1. Jahr: 19 Leistungen x 1,10 € = 20,90 €
 Folgejahre: 12 Leistungen x 1,10 € = 13,20 €

1. Jahr: 20,90 € x 3.056 = 63.870,40 € bis 20,90 € x 3.454 = 72.188,60 €
 Folgejahre: 13,20 € x 3.056 = 40.339,20 € bis 13,20 € x 3.454 = 45.592,80 €

Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132]

Gemäß der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) fallen pro Jahr und gebärfähiger Frau 13 Leistungen an. Pro Behandlungsjahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 16,90 €

13 Leistungen x 1,30 € = 16,90 €

Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 2,6 % x 16,90 € = 0,44 €

Choriongonadotropin (HCG- und/oder β-HCG-Test) [EBM 32352]

Gemäß der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) fallen pro Jahr und gebärfähiger Frau 13 Leistungen an. Pro Behandlungsjahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 79,30 €

13 Leistungen x 6,10 € = 79,30 €

Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 2,6 % x 79,30 € = 2,06 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib (Bortezomib STADA®) fallen pro Behandlungsjahr 17 Leistungen pro Patient an. Pro Behandlungsjahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 18,70 €

17 Leistungen x 1,10 € = 18,70 €

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib (Bortezomib STADA®) fallen im 1. Jahr 8 Leistungen pro Patient an. Im 1. Jahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 8,80 €

1. Jahr: 8 Leistungen x 1,10 € = 8,80 €

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) fallen im 1. Jahr 19 Leistungen und in den Folgejahren 12 Leistungen pro Patient an. Im 1. Jahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 20,90 €, in den Folgejahren in Höhe von 13,20 €

1. Jahr: 19 Leistungen x 1,10 € = 20,90 €

Folgejahre: 12 Leistungen x 1,10 € = 13,20 €

Schwangerschaftsnachweis [EBM 32132]

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) fallen pro Jahr und gebärfähiger Frau 13 Leistungen an. Pro Behandlungsjahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 16,90 €

13 Leistungen x 1,30 € = 16,90 €

Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 2,6 % x 16,90 € = 0,44 €

Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) [EBM 32352]

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) fallen pro Jahr und gebärfähiger Frau 13 Leistungen an. Pro Behandlungsjahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 79,30 €

13 Leistungen x 6,10 € = 79,30 €

Allerdings wird diese EBM-Leistung lediglich von 2,6 % aller Myelom-Patienten innerhalb der Zielpopulation in Anspruch genommen. Dies entspricht dem prozentualen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter. Es ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 2,6 % x 79,30 € = 2,06 €

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Prämedikation: Dexamethason 8 mg i. v.

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) fallen im 1. Jahr 30 Behandlungstage mit Elotuzumab an, in den Folgejahren 26 Behandlungstage. Pro Behandlungstag ist eine Ampulle Dexamethason 8 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 3 Packungen Dexamethason 8 mg ILO und in den Folgejahren ein Verbrauch von 2,6 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit Dexamethason im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 52,68 € und in den Folgejahren in Höhe von 45,66 €

1. Jahr: 30 Behandlungstage x 1 ILO = 30 ILO
30 ILO/10 ILO pro Pck = 3 Pck
3 Pck x 17,56 € = 52,68 €

Folgejahre: 26 Behandlungstage x 1 ILO = 26 ILO
26 ILO/10 ILO pro Pck = 2,6 Pck
2,6 Pck x 17,56 € = 45,66 €

Prämedikation: Antipyretikum (Paracetamol 500 mg oral)

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) fallen im 1. Jahr 30 Behandlungstage mit Elotuzumab an und in den Folgejahren 26 Behandlungstage. Pro Behandlungstag ist eine Paracetamol 500 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,6 Packungen Paracetamol 500 mg TAB und in den Folgejahren von 0,52 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem Antipyretikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 6,40 € und in den Folgejahren in Höhe von 5,54 €

1. Jahr: 30 Behandlungstage x 1 TAB = 30 TAB
30 TAB/50 TAB pro Pck = 0,6 Pck
0,6 Pck x 10,66 € = 6,40 €

Folgejahre: 26 Behandlungstage x 1 TAB = 26 TAB
26 TAB/50 TAB pro Pck = 0,52 Pck
0,52 Pck x 10,66 € = 5,54 €

Prämedikation: Antipyretikum (Paracetamol 1.000 mg oral):

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) fallen im 1. Jahr 30 Behandlungstage mit Elotuzumab an und in den Folgejahren 26 Behandlungstage. Pro Behandlungstag sind 2 Tabletten Paracetamol 500 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 1,20 Packungen Paracetamol 500 mg TAB und in den Folgejahren von 1,04 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem Antipyretikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 12,79 € und in den Folgejahren in Höhe von 11,09 €

1. Jahr: 30 Behandlungstage x 2 TAB = 60 TAB
60 TAB/50 TAB pro Pck = 1,20 Pck
1,20 Pck x 10,66 € = 12,79 €

Folgejahre: 26 Behandlungstage x 2 TAB = 52 TAB
52 TAB/50 TAB pro Pck = 1,04 Pck
1,04 Pck x 10,66 € = 11,09 €

Prämedikation: H1-Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) fallen im 1. Jahr 30 Behandlungstage mit Elotuzumab an und in den Folgejahren 26 Behandlungstage. Pro Behandlungstag sind 2 Stück ILO Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (4 ml Ampullen) als Prämedikation erforderlich. Gemäß Fachinformation wird Histakut Dimetindenmaleat® zu 1 ml ILO pro 10 kg KG injiziert. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,00 kg (DESTATIS 2018) entspricht dies einer durchschnittlichen Dosierung von 7,70 ml. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 12 Packungen Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml ILO und in den Folgejahren von 10,4 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit Dimetinden im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 177,12 € und in den Folgejahren in Höhe von 153,50 €

1. Jahr: 30 Behandlungstage x 2 ILO = 60 ILO
60 ILO/5 ILO pro Pck = 12 Pck
12 Pck x 14,76 € = 177,12 €

Folgejahre: 26 Behandlungstage x 2 ILO = 52 ILO
52 ILO/5 ILO pro Pck = 10,4 Pck
10,4 Pck x 14,76 € = 153,50 €

Prämedikation: H2-Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) fallen im 1. Jahr 30 Behandlungstage mit Elotuzumab an und in den Folgejahren 26 Behandlungstage. Pro Behandlungstag wird eine FTA Ranitic® 150 mg als Prämedikation benötigt. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,3 Packungen Ranitic® 150 mg und in den Folgejahren von 0,26 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem H2-Antihistaminikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 5,21 € und in den Folgejahren in Höhe von 4,52 €

1. Jahr: 30 Behandlungstage x 1 FTA = 30 FTA
30 FTA/100 FTA pro Pck = 0,3 Pck
0,3 Pck x 17,38 € = 5,21 €

Folgejahre: 26 Behandlungstage x 1 FTA = 26 FTA
26 FTA/100 FTA pro Pck = 0,26 Pck
0,26 Pck x 17,38 € = 4,52 €

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Lenalidomid ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen. Die Details zu den Zusatzkosten sind unter der Beschreibung zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) ergeben sich für Carfilzomib und Dexamethason keine zwingend heranzuziehenden, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Lenalidomid ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen. Die Details zu den Zusatzkosten sind unter der Beschreibung zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) wird in Kombination mit Dexamethason keine zwingend heranzuziehende, zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 23 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag erfolgt eine Prämedikation mit 20 mg Dexamethason. Bei einer Ampulle Dexamethason® 4 mg werden pro Behandlungstag 5 Ampullen benötigt. Da eine Packung Dexamethason® 4 mg, ILO, 10 Stück enthält, wird pro Behandlungstag eine halbe Packung benötigt. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 11,5 Packungen Dexamethason® 4 mg und in den Folgejahren von 6,5 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit Dexamethason im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 165,37 € und in den Folgejahren in Höhe von 93,47 €

$$5 \text{ ILO} \times 4 \text{ mg} = 20 \text{ mg Dexamethason}$$

$$\begin{aligned} \text{1. Jahr:} \quad & 23 \text{ Behandlungstage} \times 5 \text{ ILO} = 115 \text{ ILO} \\ & 115 \text{ ILO} / 10 \text{ ILO pro Pck} = 11,5 \text{ Pck} \\ & 11,5 \text{ Pck} \times 14,38 \text{ €} = 165,37 \text{ €} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Folgejahre:} \quad & 13 \text{ Behandlungstage} \times 5 \text{ ILO} = 65 \text{ ILO} \\ & 65 \text{ ILO} / 10 \text{ ILO pro Pck} = 6,5 \text{ Pck} \\ & 6,5 \text{ Pck} \times 14,38 \text{ €} = 93,47 \text{ €} \end{aligned}$$

Prämedikation: Antipyretika (Paracetamol 500 mg oral):

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 23 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag ist eine Tablette Paracetamol 500 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,46 Packungen Paracetamol 500 mg TAB und in den Folgejahren von 0,26 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem Antipyretikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 4,90 € und in den Folgejahren in Höhe von 2,77 €

1. Jahr: 23 Behandlungstage x 1 TAB = 23 TAB
 23 TAB/50 TAB pro Pck = 0,46 Pck
 0,46 Pck x 10,66 € = 4,90 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 1 TAB = 13 TAB
 13 TAB/50 TAB pro Pck = 0,26 Pck
 0,26 Pck x 10,66 € = 2,77 €

Prämedikation: Antipyretika (Paracetamol 1.000 mg oral):

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 23 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag sind 2 Tabletten Paracetamol 500 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,92 Packungen Paracetamol 500 mg TAB und in den Folgejahren von 0,52 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem Antipyretikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 9,81 € und in den Folgejahren in Höhe von 5,54 €

1. Jahr: 23 Behandlungstage x 2 TAB = 46 TAB
 46 TAB/50 TAB pro Pck = 0,92 Pck
 0,92 Pck x 10,66 € = 9,81 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 2 TAB = 26 TAB
 26 TAB/50 TAB pro Pck = 0,52 Pck
 0,52 Pck x 10,66 € = 5,54 €

Prämedikation: Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 23 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag sind 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (4 ml Ampullen) als Prämedikation erforderlich. Gemäß Fachinformation wird Histakut Dimetindenmaleat zu 1 ml ILO pro 10 kg KG injiziert. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,00 kg (DESTATIS 2018) entspricht dies einer durchschnittlichen Dosierung von 7,70 ml. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 9,2 Packungen Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml ILO und in den Folgejahren von 5,2 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 135,79 € und in den Folgejahren in Höhe von 76,75 €

1. Jahr: 23 Behandlungstage x 2 ILO = 46 ILO
 46 ILO/5 ILO pro Pck = 9,2 Pck
 9,2 Pck x 14,76 € = 135,79 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 2 ILO = 26 ILO
 26 ILO/5 ILO pro Pck = 5,2 Pck
 5,2 Pck x 14,76 € = 76,75 €

Postmedikation: Dexamethason 20 mg oral

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 23 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag werden 20 mg Dexamethason (oral) als Postmedikation benötigt. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,46 Packungen Dexamethason TAD® 20 mg und in den Folgejahren von 0,26 Packungen. Somit entstehen aus der Postmedikation mit Dexamethason im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 49,80 € und in den Folgejahren in Höhe von 28,15 €

1. Jahr: 23 Behandlungstage x 1 TAB = 23 TAB
 23 TAB/50 TAB pro Pck = 0,46 Pck
 0,46 Pck x 108,27 € = 49,80 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 1 TAB = 13 TAB
 13 TAB/50 TAB pro Pck = 0,26 Pck
 0,26 Pck x 108,27 € = 28,15 €

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Kombination mit Lenalidomid ergeben, wurden die Angaben der Fachinformation von Lenalidomid (REVLIMID®) herangezogen. Die Details zu den Zusatzkosten sind unter der Beschreibung zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu finden.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Prämedikation: Dexamethason 20 mg i. v.

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 21 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag erfolgt eine Prämedikation mit 20 mg Dexamethason. Bei einer Ampulle Dexamethason 4 mg werden pro Behandlungstag 5 Ampullen benötigt. Da eine Packung Dexamethason 4 mg 10 Stück enthält, wird pro Behandlungstag eine halbe Packung benötigt. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 10,5 Packungen Dexamethason 4 mg und in den Folgejahren von 6,5 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit Dexamethason im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 150,99 € und in den Folgejahren in Höhe von 93,47 €

5 ILO x 4 mg = 20 mg Dexamethason

1. Jahr: 21 Behandlungstage x 5 ILO = 105 ILO
105 ILO/10 ILO pro Pck = 10,5 Pck
10,5 Pck x 14,38 € = 150,99 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 5 ILO = 65 ILO
65 ILO/10 ILO pro Pck = 6,5 Pck
6,5 Pck x 14,38 € = 93,47 €

Prämedikation: Antipyretika (Paracetamol 500 mg oral):

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 21 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag ist eine Tablette Paracetamol 500 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,42 Packungen Paracetamol 500 mg TAB und in den Folgejahren von 0,26 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem Antipyretikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 4,48 € und in den Folgejahren in Höhe von 2,77 €

1. Jahr: 21 Behandlungstage x 1 TAB = 21 TAB
21 TAB/50 TAB pro Pck = 0,42 Pck
0,42 Pck x 10,66 € = 4,48 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 1 TAB = 13 TAB
13 TAB/50 TAB pro Pck = 0,26 Pck
0,26 Pck x 10,66 € = 2,77 €

Prämedikation: Antipyretika (Paracetamol 1.000 mg oral):

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 21 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag sind 2 Tabletten Paracetamol 500 mg als Prämedikation erforderlich. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 0,84 Packungen Paracetamol 500 mg TAB und in den Folgejahren von 0,52 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit einem Antipyretikum im 1. Jahr pro Patient zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 8,95 € und in den Folgejahren in Höhe von 5,54 €

1. Jahr: 21 Behandlungstage x 2 TAB = 42 TAB
42 TAB/50 TAB pro Pck = 0,84 Pck
0,84 Pck x 10,66 € = 8,95 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 2 TAB = 26 TAB
26 TAB/50 TAB pro Pck = 0,52 Pck
0,52 Pck x 11,83 € = 5,54 €

Prämedikation: Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (DARZALEX®) fallen im 1. Jahr 21 Behandlungstage mit Daratumumab an und in den Folgejahren 13 Behandlungstage. Pro Behandlungstag sind 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (4 ml Ampullen) als Prämedikation erforderlich. Gemäß Fachinformation wird Histakut Dimetindenmaleat als 1 ml ILO pro 10 kg KG injiziert. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,00 kg (DESTATIS 2018) entspricht dies einer durchschnittlichen Dosierung von 7,70 ml. Daraus ergibt sich im 1. Jahr ein Verbrauch von 8,4 Packungen Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml ILO und in den Folgejahren von 5,2 Packungen. Somit entstehen aus der Prämedikation mit Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml im 1. Jahr pro Patient zusätzliche notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 123,98 € und in den Folgejahren in Höhe von 76,75 €

1. Jahr: 21 Behandlungstage x 2 ILO = 42 ILO
 42 ILO/5 ILO pro Pck = 8,4 Pck
 8,4 Pck x 14,76 € = 123,98 €

Folgejahre: 13 Behandlungstage x 2 ILO = 26 ILO
 26 ILO/5 ILO pro Pck = 5,2 Pck
 5,2 Pck x 14,76 € = 76,75 €

Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib (Bortezomib STADA®) fallen im 1. Jahr 8 Leistungen pro Patient an. Im 1. Jahr ergeben sich Zusatzkosten in Höhe von 8,80 €

1. Jahr: 8 Leistungen x 1,10 € = 8,80 €

Sonstige GKV-Leistungen

Gemäß der Hilfstaxe fallen für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen maximal 81,00 € an und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern maximal 71,00 € pro applikationsfertiger Einheit an (Stand 01.10.2015) (GKV-Spitzenverband 2015). Hier bleiben Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis, sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und auch Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe unberücksichtigt. Die sonstigen Kosten zu Lasten der GKV werden hier nur ergänzend dargestellt und fließen nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein.

In Tabelle 3-29 sind sonstige GKV-Leistungen bei entsprechenden Therapien dargestellt.

Tabelle 3-29: Übersicht über sonstige notwendige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Keine sonstigen GKV-Leistungen	Keine sonstigen GKV-Leistungen	Keine sonstigen GKV-Leistungen	Keine sonstigen GKV-Leistungen	Keine sonstigen GKV-Leistungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	4	68	5.508,00
	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	17	1.377,00
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	4	32	2.592,00
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1.-2. Zyklus: 4 Ab dem 3. Zyklus: 2	1. Jahr: 30 Folgejahre: 26	1. Jahr: 2.130,00 Folgejahre: 1.846,00
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1.-12. Zyklus: 6 Ab dem 13. Zyklus: 4	1. Jahr: 76 Folgejahre: 52	1. Jahr: 6.156,00 Folgejahre: 4.212,00
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	6	78	6.318,00
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	1. Jahr: 23 Folgejahre: 13	1. Jahr: 1.633,00 Folgejahre: 923,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr Euro
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	1. Jahr: 21 Folgejahre: 13	1. Jahr: 1.491,00 Folgejahre: 923,00
	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	4	32	2.592,00
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (GKV-Spitzenverband 2015, Lauer-Fischer GmbH 2019)					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) 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 3-30: 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
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Pomalidomid: 103.124,55 Bortezomib: 76.135,50 Dexamethason: 216,54 Gesamt: 179.476,59 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 23,40 Summe: 179.499,99 Folgejahre: 155.059,64	<u>Arzneimittelkosten:</u> Pomalidomid: 315.148.624,80-356.192.195,70 Bortezomib: 232.670.088,00-262.972.017,00 Dexamethason: 661.746,24-747.929,16 Gesamt: 548.480.459,04-619.912.141,86 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 71.510,40-80.823,60 Summe: 548.551.969,44-619.992.965,46 Folgejahre: 473.862.259,84-535.575.996,56
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Bortezomib: 103.544,28 Doxorubicin: 36.132,99 Gesamt: 139.677,27 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 18,70 Summe: 139.695,97 Folgejahre: 139.695,97	<u>Arzneimittelkosten:</u> Bortezomib: 316.431.319,68-357.641.943,12 Doxorubicin: 110.422.417,44-124.803.347,46 Gesamt: 426.853.737,12-482.445.290,58 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 57.147,20-64.589,80 Summe: 426.910.884,32-482.509.880,38 Folgejahre: 426.910.884,32-482.509.880,38

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Bortezomib: 48.726,72 Dexamethason: 156,87 Gesamt: 48.883,59 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 8,80 Summe: 48.892,39 Folgejahre: -	<u>Arzneimittelkosten:</u> Bortezomib: 148.908.856,32-168.302.090,88 Dexamethason: 479.394,72-541.828,98 Gesamt: 149.388.251,04-168.843.919,86 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 26.892,80-30.395,20 Summe: 149.415.143,84-168.874.315,06 Folgejahre: -
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Lenalidomid: 98.712,64 Dexamethason: 288,88 Gesamt: 99.001,52 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 23,40 Summe: 99.024,92 Folgejahre: 98.907,17	<u>Arzneimittelkosten:</u> Lenalidomid: 301.665.827,84-340.953.458,56 Dexamethason: 882.817,28-997.791,52 Gesamt: 302.548.645,12-341.951.250,08 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 71.510,40-80.823,60 Summe: 302.620.155,52-342.032.073,68 Folgejahre: 302.260.311,52-341.625.365,18

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Elotuzumab: 88.207,80 Lenalidomid: 98.712,64 Dexamethason: 174,35 Gesamt: 187.094,79 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 271,20 Summe: 187.365,99 Folgejahre: 175.564,82	<u>Arzneimittelkosten:</u> Elotuzumab: 269.563.036,80-304.669.741,20 Lenalidomid: 301.665.827,84-340.953.458,56 Dexamethason: 532.813,60-602.204,90 Gesamt: 571.761.678,24-646.225.404,66 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 828.787,20-936.724,80 Summe: 572.590.465,44-647.162.129,46 Folgejahre: 536.526.089,92-606.400.888,28
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Carfilzomib: 90.821,60 Lenalidomid: 98.712,64 Dexamethason: 178,83 Gesamt: 189.713,07 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 23,40 Summe: 189.736,47 Folgejahre: 161.581,21	<u>Arzneimittelkosten:</u> Carfilzomib: 277.550.809,60-313.697.806,40 Lenalidomid: 301.665.827,84-340.953.458,56 Dexamethason: 546.504,48-617.678,82 Gesamt: 579.763.141,92-655.268.943,78 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 71.510,40-80.823,60 Summe: 579.834.652,32-655.349.767,38 Folgejahre: 493.792.177,76-558.101.499,34

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Carfilzomib: 171.085,02 Dexamethason: 225,20 Gesamt: 171.310,22 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> - Summe: 171.310,22 Folgejahre: 174.137,90	<u>Arzneimittelkosten:</u> Carfilzomib: 522.835.821,12-590.927.659,08 Dexamethason: 688.211,20-777.840,80 Gesamt: 523.524.032,32-591.705.499,88 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> - Summe: 523.524.032,32-591.705.499,88 Folgejahre: 532.165.422,40-601.472.306,60
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Daratumumab: 139.870,82 Lenalidomid: 98.712,64 Dexamethason: 99,73 Gesamt: 238.683,19 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 384,17 Summe: 239.067,36 Folgejahre: 178.123,79	<u>Arzneimittelkosten:</u> Daratumumab: 427.445.225,92-483.113.812,28 Lenalidomid: 301.665.827,84-340.953.458,56 Dexamethason: 304.774,88-344.467,42 Gesamt: 729.415.828,64-824.411.738,26 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 1.174.023,52-1.326.923,18 Summe: 730.589.852,16-825.738.661,44 Folgejahre: 544.346.302,24-615.239.570,66

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>Arzneimittelkosten:</u> Daratumumab: 127.708,14 Bortezomib: 48.726,72 Dexamethason: 136,91 Gesamt: 176.571,77 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 292,72 Summe: 176.864,49 Folgejahre: 79.233,18	<u>Arzneimittelkosten:</u> Daratumumab: 390.276.075,84-441.103.915,56 Bortezomib: 148.908.856,32-168.302.090,88 Dexamethason: 418.396,96-472.887,14 Gesamt: 539.603.329,12-609.878.893,58 <u>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 894.552,32-1.011.054,88 Summe: 540.497.881,44-610.889.948,46 Folgejahre: 242.136.598,08-273.671.403,72
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In Tabelle 3-30 werden die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT auf Basis der Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten wird im Folgenden näher erläutert. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Abschnitt 3.3.4 beschrieben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wird exemplarisch für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt. Hierzu wurden die sich jeweils ergebenden Kosten mit der GKV-Zielpopulation (3.056-3.454 Patienten) multipliziert. Da die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zVT identisch erfolgt, wird auf die erneute Darstellung der Details zur Berechnung der in der Tabelle dargestellten Werte im Folgenden verzichtet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Pomalidomid (IMNOVID®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 17 Packungen pro Jahr sowie der GKV-Kosten pro Packung von 6.066,15 € errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in Höhe von 103.124,55 € pro Patient und 315.148.624,80-356.192.195,70 € für die gesamte GKV-Zielpopulation.

$$17 \text{ Pck} \times 6.066,15 \text{ €} = 103.124,55 \text{ €}$$

$$103.124,55 \text{ €} \times 3.056 = 315.148.624,80 \text{ € bis}$$

$$103.124,55 \text{ €} \times 3.454 = 356.192.195,70 \text{ €}$$

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 50 Packungen im 1. Jahr und der 34 Packungen in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason von 76.135,50 € im 1. Jahr und 51.772,14 € in den Folgejahren. Für die gesamte GKV-Zielpopulation ergibt dies 232.670.088,00-262.972.017,00 € im 1. Jahr und 158.215.659,84-178.820.971,56 € in den Folgejahren.

1. Jahr: $50 \text{ Pck} \times 1.522,71 \text{ €} = 76.135,50 \text{ €}$
 $76.135,50 \text{ €} \times 3.056 = 232.670.088,00 \text{ € bis}$
 $76.135,50 \text{ €} \times 3.454 = 262.972.017,00 \text{ €}$

Folgejahre: $34 \text{ Pck} \times 1.522,71 \text{ €} = 51.772,14 \text{ €}$
 $51.772,14 \text{ €} \times 3.056 = 158.215.659,84 \text{ € bis}$
 $51.772,14 \text{ €} \times 3.454 = 178.820.971,56 \text{ €}$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 2 Packungen im 1. Jahr und der 1,36 Packungen in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid und Bortezomib von 216,54 € im 1. Jahr und 147,25 € in den Folgejahren. Für die gesamte GKV-Zielpopulation ergibt dies 661.746,24-747.929,16 € im 1. Jahr und 449.996,00-508.601,50 € in den Folgejahren.

1. Jahr: $2 \text{ Pck} \times 108,27 \text{ €} = 216,54 \text{ €}$
 $216,54 \text{ €} \times 3.056 = 661.746,24 \text{ € bis}$ $216,54 \text{ €} \times 3.454 = 747.929,16 \text{ €}$

Folgejahre: $1,36 \text{ Pck} \times 108,27 \text{ €} = 147,25 \text{ €}$
 $147,25 \text{ €} \times 3.056 = 449.996,00 \text{ € bis}$ $147,25 \text{ €} \times 3.454 = 508.601,50 \text{ €}$

Arzneimittelkosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 179.476,59 €. Die Arzneimittelkosten der Folgejahre betragen insgesamt 155.043,94 € pro Patient. Für die gesamte GKV-Zielpopulation ergibt dies 548.480.459,04-619.912.141,86 € im 1. Jahr und 473.814.280,64-535.521.768,76 € in den Folgejahren.

1. Jahr: $103.124,55 \text{ €} + 76.135,50 \text{ €} + 216,54 \text{ €} = 179.476,59 \text{ €}$
 $179.476,59 \text{ €} \times 3.056 = 548.480.459,04 \text{ € bis}$
 $179.476,59 \text{ €} \times 3.454 = 619.912.141,86 \text{ €}$

Folgejahre: $103.124,55 \text{ €} + 51.772,14 \text{ €} + 147,25 \text{ €} = 155.043,94 \text{ €}$
 $155.043,94 \text{ €} \times 3.056 = 473.814.280,64 \text{ € bis}$
 $155.043,94 \text{ €} \times 3.454 = 535.521.768,76 \text{ €}$

Jahrestherapiekosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 23,40 € im 1. Behandlungsjahr und der 15,70 € in den Folgejahren, ergeben sich Jahrestherapiekosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in Höhe von 179.499,99 € im 1. Jahr und in Höhe von 155.059,64 € in den Folgejahren. Für die gesamte GKV-Zielpopulation ergibt dies 548.551.969,44-619.992.965,46 € im 1. Jahr und 473.862.259,84-535.575.996,56 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 179.476,59 € + 23,40 € = 179.499,99 €
 179.499,99 € x 3.056 = 548.551.969,44 € bis
 179.499,99 € x 3.454 = 619.992.965,46 €

Folgejahre: 155.043,94 € + 15,70 € = 155.059,64 €
 155.059,64 € x 3.056 = 473.862.259,84 € bis
 155.059,64 € x 3.454 = 535.575.996,56 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx®)****Bortezomib (Bortezomib STADA®)*

Unter Berücksichtigung der benötigten 68 Packungen pro Behandlungsjahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin von 103.544,28 € pro Jahr pro Patient.

68 Pck x 1.522,71 € = 103.544,28 €

Doxorubicin (Caelyx®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 51 Packungen à 20 mg pro Behandlungsjahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib von 36.132,99 € pro Jahr pro Patient.

51 Pck x 708,49 € = 36.132,99 €

Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin

Pro Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 139.677,27 €

103.544,28 € + 36.132,99 € = 139.677,27 €

Jahrestherapiekosten von Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 18,70 € pro Behandlungsjahr ergeben sich Jahrestherapiekosten von Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin in Höhe von 139.695,97 € pro Behandlungsjahr.

139.677,27 € + 18,70 € = 139.695,97 €

Bortezomib (Bortezomib STADA®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Bortezomib (Bortezomib STADA®)***

Unter Berücksichtigung der benötigten 32 Packungen im 1. Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason von 48.726,72 € im 1. Jahr.

$$32 \text{ Pck} \times 1.522,71 \text{ €} = 48.726,72 \text{ €}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 1 Packung à 20 TAB und 1 Packung à 50 TAB im 1. Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib von 156,87 € im 1. Jahr.

$$1 \text{ Pck} \times 48,60 \text{ €} + 1 \text{ Pck} \times 108,27 \text{ €} = 156,87 \text{ €}$$

Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 48.883,59 €

$$48.726,72 \text{ €} + 156,87 \text{ €} = 48.883,59 \text{ €}$$

Jahrestherapiekosten von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 8,80 € im 1. Jahr ergeben sich Jahrestherapiekosten von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason in Höhe von 48.892,39 € im 1. Jahr.

$$48.883,59 \text{ €} + 8,80 \text{ €} = 48.892,39 \text{ €}$$

Lenalidomid (REVLIMID®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***Lenalidomid (REVLIMID®)***

Unter Berücksichtigung der benötigten 13 Packungen pro Patient pro Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason von 98.712,64 € pro Jahr und Patient.

$$13 \text{ Pck} \times 7.593,28 \text{ €} = 98.712,64 \text{ €}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 1,68 Packungen im 1. Jahr und den 1,04 Packungen in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid von 288,88 € im 1. Jahr und 178,83 € in den Folgejahren.

$$1. \text{ Jahr: } 1,68 \text{ Pck} \times 171,95 \text{ €} = 288,88 \text{ €}$$

$$\text{Folgejahre: } 1,04 \text{ Pck} \times 171,95 \text{ €} = 178,83 \text{ €}$$

Arzneimittelkosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Im ersten Behandlungsjahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 99.001,52 € In den Folgejahren betragen diese insgesamt 98.891,47 € pro Patient.

1. Jahr: 98.712,64 € + 288,88 € = 99.001,52 €

Folgejahre: 98.712,64 € + 178,83 € = 98.891,47 €

Jahrestherapiekosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 23,40 € im 1. Jahr und der 15,70 € in den Folgejahren, ergeben sich Jahrestherapiekosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in Höhe von 99.024,92 € im 1. Jahr und in Höhe von 98.907,17 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 99.001,52 € + 23,40 € = 99.024,92 €

Folgejahre: 98.891,47 € + 15,70 € = 98.907,17 €

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Elotuzumab (Empliciti®)*

Unter Berücksichtigung der benötigten 60 Packungen im 1. Jahr und den 52 Packungen in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason von 88.207,80 € im 1. Jahr und 76.466,76 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 60 Pck x 1.470,13 € = 88.207,80 €

Folgejahre: 52 Pck x 1.470,13 € = 76.466,76 €

Lenalidomid (REVLIMID®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 13 Packungen pro Patient pro Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Lenalidomid in Kombination mit Elotuzumab und Dexamethason von 98.712,64 € pro Jahr und Patient.

13 Pck x 7.593,28 € = 98.712,64 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 0,3 Packungen à 100 TAB 8 mg, der 0,6 Packungen à 50 TAB 20 mg und der 0,44 Packungen à 50 TAB 40 mg im 1. Jahr sowie der benötigten 0,26 Packungen à 100 TAB 8 mg, der 0,52 Packungen à 50 TAB 20 mg und der 0,52 Packungen à 50 TAB 40 mg in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid von 174,35 € im 1. Jahr und 174,95 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 0,3 Pck x 112,43 €+ 0,6 Pck x 108,27 €+ 0,44 Pck x 171,95 €= 174,35 €
 Folgejahre: 0,26 Pck x 112,43 €+ 0,52 Pck x 108,27 €+ 0,52 Pck x 171,95 €= 174,95 €

Arzneimittelkosten von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 187.094,79 € Die Arzneimittelkosten der Folgejahre betragen insgesamt 175.334,35 €pro Patient.

1. Jahr: 88.207,80 €+ 98.712,64 €+ 174,35 €= 187.094,79 €
 Folgejahre: 76.446,76 €+ 98.712,64 €+ 174,95 €= 175.334,35 €

Jahrestherapiekosten von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 264,81-271,20 € im 1. Jahr und der 224,92-230,47 € in den Folgejahren, ergeben sich Jahrestherapiekosten von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Höhe von 187.359,60-187.365,99 €im 1. Jahr und in Höhe von 175.559,27-175.564,82 €in den Folgejahren. Aufgrund der sehr geringfügigen Abweichung von Unter- und Obergrenze wird lediglich die Obergrenze in Tabelle 3-30 dargestellt.

1. Jahr Obergrenze: 187.094,79 €+ 271,20 €= 187.365,99 €
 Folgejahre Obergrenze: 175.334,35 €+ 230,47 €= 175.564,82 €

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Carfilzomib (Kyprolis®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 2 Packungen à 10 mg, 2 Packungen à 30 mg und 74 Packungen à 60 mg im 1. Jahr und den 52 Packungen à 60 mg in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason von 90.821,60 € im 1. Jahr und 62.674,04 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 2 Pck x 208,57 €+ 2 Pck x 607,24 €+ 74 Pck x 1.205,27 €= 90.821,60 €
 Folgejahre: 52 Pck x 1.205,27 €= 62.674,04 €

Lenalidomid (REVLIMID®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 13 Packungen pro Patient pro Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Lenalidomid in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason von 98.712,64 €pro Jahr und Patient.

13 Pck x 7.593,28 €= 98.712,64 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 1,04 Packungen pro Patient pro Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib und Lenalidomid von 178,83 €pro Jahr pro Patient.

$$1,04 \text{ Pck} \times 171,95 \text{ €} = 178,83 \text{ €}$$

Arzneimittelkosten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 189.713,07 € Die Arzneimittelkosten der Folgejahre betragen insgesamt 161.565,51 € pro Patient.

$$1. \text{ Jahr: } 90,821,60 \text{ €} + 98.712,64 \text{ €} + 178,83 \text{ €} = 189.713,07 \text{ €}$$

$$\text{Folgejahre: } 62.674,04 \text{ €} + 98.712,64 \text{ €} + 178,83 \text{ €} = 161.565,51 \text{ €}$$

Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 23,40 € im 1. Jahr und der 15,70 € in den Folgejahren ergeben sich Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Höhe von 189.736,47 € im 1. Jahr und in Höhe von 161.581,21 € in den Folgejahren.

$$1. \text{ Jahr: } 189.713,07 \text{ €} + 23,40 \text{ €} = 189.736,47 \text{ €}$$

$$\text{Folgejahre: } 161.565,51 \text{ €} + 15,70 \text{ €} = 161.581,21 \text{ €}$$

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Carfilzomib (Kyprolis®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 154 Packungen à 10 mg, 78 Packungen à 30 mg und 76 Packungen à 60 mg im 1. Jahr und den 156 Packungen à 10 mg, 78 Packungen à 30 mg und 78 Packungen à 60 mg in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason von 171.085,02 € im 1. Jahr und 173.912,70 € in den Folgejahren

$$1. \text{ Jahr: } 154 \text{ Pck} \times 208,57 \text{ €} + 78 \text{ Packungen} \times 607,24 \text{ €} + 76 \text{ Pck} \times 1.205,27 \text{ €} = 171.085,02 \text{ €}$$

$$\text{Folgejahre: } 156 \text{ Pck} \times 208,57 \text{ €} + 78 \text{ Pck} \times 607,24 \text{ €} + 78 \text{ Pck} \times 1.205,27 \text{ €} = 173.912,70 \text{ €}$$

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 2,08 Packungen pro Patient pro Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Carfilzomib von 225,20 € pro Jahr pro Patient.

$$2,08 \text{ Pck} \times 108,27 \text{ €} = 225,20 \text{ €}$$

Arzneimittelkosten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 171.310,22 € Die Arzneimittelkosten der Folgejahre betragen insgesamt 174.137,90 € pro Patient.

$$1. \text{ Jahr: } 171.085,02 \text{ €} + 225,20 \text{ €} = 171.310,22 \text{ €}$$

$$\text{Folgejahre: } 173.912,70 \text{ €} + 225,20 \text{ €} = 174.137,90 \text{ €}$$

Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Es ergeben sich Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason in Höhe von 171.310,22 € im 1. Jahr und in Höhe von 174.137,90 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 171.310,22 €

Folgejahre: 174.137,90 €

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Lenalidomid (REVLIMID®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Daratumumab (DARZALEX®)*

Unter Berücksichtigung der benötigten 69 Packungen à 400 mg und 23 Packungen à 100 mg im 1. Jahr und den 39 Packungen à 400 mg und 13 Packungen à 100 mg in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason von 139.870,82 € im 1. Jahr und 79.057,42 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 69 Pck x 1.867,96 € + 23 Pck x 477,46 € = 139.870,82 €

Folgejahre: 39 Pck x 1.867,96 € + 13 Pck x 477,46 € = 79.057,42 €

Lenalidomid (REVLIMID®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 13 Packungen pro Patient pro Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Lenalidomid in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason von 98.712,64 € pro Jahr und Patient.

13 Pck x 7.593,28 € = 98.712,64 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 0,58 Packungen im 1. Jahr und den 0,78 Packungen in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid von 99,73 € im 1. Jahr und 134,12 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 0,58 Pck x 171,95 € = 99,73 €

Folgejahre: 0,78 Pck x 171,95 € = 134,12 €

Arzneimittelkosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 238.683,19 €. Die Arzneimittelkosten der Folgejahre betragen insgesamt 177.904,18 € pro Patient.

1. Jahr: 139.870,82 € + 98.712,64 € + 99,73 € = 238.683,19 €

Folgejahre: 79.057,42 € + 98.712,64 € + 134,12 € = 177.904,18 €

Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 379,26-384,17 € im 1. Behandlungsjahr und der 216,84-219,61 € in den Folgejahren, ergeben sich Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Höhe von 239.062,45-239.067,36 € im 1. Jahr und in Höhe von 178.121,02-178.123,79 € in den Folgejahren. Aufgrund der sehr geringfügigen Abweichung von Unter- und Obergrenze wird lediglich die Obergrenze in Tabelle 3-30 dargestellt.

1. Jahr Obergrenze: 238.683,19 € + 384,17 € = 239.067,36 €

Folgejahre Obergrenze: 177.904,18 € + 219,61 € = 178.123,79 €

Daratumumab (DARZALEX®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib STADA®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)*Daratumumab (DARZALEX®)*

Unter Berücksichtigung der benötigten 63 Packungen à 400 mg und 21 Packungen à 100 mg im 1. Jahr und den 39 Packungen à 400 mg und 13 Packungen à 100 mg in den Folgejahren, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason von 127.708,14 € im 1. Jahr und 79.057,42 € in den Folgejahren.

1. Jahr: 63 Pck x 1.867,96 € + 21 Pck x 477,46 € = 127.708,14 €

Folgejahre: 39 Pck x 1.867,96 € + 13 Pck x 477,46 € = 79.057,42 €

Bortezomib (Bortezomib STADA®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 32 Packungen pro Patient im 1. Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason von 48.726,72 € im 1. Jahr.

32 Pck x 1.522,71 € = 48.726,72 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Unter Berücksichtigung der benötigten 1 Packung à 50 TAB und 1 Packung à 10 TAB im 1. Jahr, errechnen sich jährliche Arzneimittelkosten von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib von 136,91 € im 1. Jahr.

1 Pck x 108,27 € + 1 Pck x 28,64 € = 136,91 €

Arzneimittelkosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Im 1. Jahr entstehen Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von insgesamt 176.571,77 €. Die Arzneimittelkosten der Folgejahre betragen insgesamt 79.057,42 € pro Patient.

1. Jahr: 127.708,14 € + 48.726,72 € + 136,91 € = 176.571,77 €

Folgejahre: 79.057,42 €

Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Nach Addition der errechneten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 288,25-292,72 € im 1. Behandlungsjahr und der 172,99-175,76 € in den Folgejahren, ergeben sich Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Höhe von 176.860,02-176.864,49 € im 1. Jahr und in Höhe von 79.230,41-79.233,18 € in den Folgejahren. Aufgrund der sehr geringfügigen Abweichung von Unter- und Obergrenze wird lediglich die Obergrenze in Tabelle 3-30 dargestellt.

1. Jahr Obergrenze: 176.571,77 € + 292,72 € = 176.864,49 €

Folgejahre Obergrenze: 79.057,42 € + 175,76 € = 79.233,18 €

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.

Pomalidomid ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. In Abschnitt 3.2.4 wurde eine GKV-Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von 3.056-3.454 Patienten berechnet. Dabei handelt es sich tendenziell um eine Überschätzung, da in dem zur Berechnung verwendeten Modell ab der zweiten Therapielinie ebenfalls alle potenziell nachfolgenden Therapielinien berücksichtigt wurden. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet vorrangig in der zweiten Therapielinie eingesetzt wird. Dies liegt in dem verstärkten Einsatz von Lenalidomid-basierten Therapieregimen in der ersten Therapielinie und der guten Wirksamkeit von Pomalidomid in der Dreifach-Kombinationstherapie in der zweiten Therapielinie begründet.

Pomalidomid ist grundsätzlich für alle Patienten im neuen Anwendungsgebiet zugänglich. Dennoch ist eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile unter der Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Therapieoptionen und sich verändernder Therapiealgorithmen nicht möglich. Nachfolgend werden mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet haben könnten, beschrieben.

Kontraindikation

Gebärfähige Frauen sollten nicht mit Pomalidomid behandelt werden, sofern die Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nicht möglich ist. Der Anteil gebärfähiger Frauen ist allerdings gering und innerhalb der jüngeren Patientengruppe wird die Anwendung von IMNOVID® durch das Risikominimierungsprogramm ermöglicht (Celgene Europe B.V. 2019c).

Klinisch muss vor Therapiebeginn mit Pomalidomid darauf geachtet werden, dass der Patient eine ausreichende Knochenmarkreserve hat. Hierzu muss die Neutrophilenzahl bei $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 50 \times 10^9/l$ liegen (Celgene Europe B.V. 2019a). Der Anteil an Patienten ohne ausreichende Knochenmarksreserve ist allerdings nicht quantifizierbar.

Insgesamt ist der Anteil an Patienten, für den die Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kontraindiziert ist, gering und wird nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben.

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie MM-007 wurden die Patienten zum 2. Datenschnitt im Median 41,2 Wochen mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt (Celgene Europe B.V. 2019d). Zum Zeitpunkt des im Rahmen der Zulassungserweiterung des Arzneimittels angefertigten 2. Datenschnittes (15.09.2018) hatten 29,9 % der Studienteilnehmer im PVd-Arm und 19,3 % der Studienteilnehmer im Vd-Arm aufgrund von Toxizitäten die Therapie abgebrochen (Celgene Europe B.V. 2019d). Es ist anzumerken, dass ein Transfer dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien mit einer hohen Unsicherheit behaftet wäre.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet zulassen würden.

Stationärer Versorgungsanteil

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie bestehend aus Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es wird angenommen, dass der Anteil an stationär behandelten Patienten sehr gering ausfällt.

Oben genannte Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen und stationärer Versorgung lassen keine Quantifizierung des Einflusses auf die zu erwartenden Versorgungsanteile zu.

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.

Es ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Die Überschätzung der Kosten beruht u. a. auf der nicht berücksichtigten stationären Versorgung, die allerdings nur einen geringen Anteil ausmacht, und einer im Versorgungsalltag kürzeren Therapiedauer. In der pivotalen Studie MM-007 lag insbesondere die mediane Behandlungsdauer mit Bortezomib bei 8,0 Zyklen (PVd vs. Vd: 11,0 vs. 7,0 Zyklen) und damit deutlich unter den der Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegten 17,0 Zyklen (Celgene Europe B.V. 2019d).

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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der vom G-BA definierten zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1-3.3.2, 3.3.4). Die Preisinformationen zum zu bewertenden Arzneimittel und der vom G-BA definierten zVT wurden der Lauer-Taxe entnommen (Abschnitte 3.3.3-3.3.5; Stand 15.05.2019). Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeit wurden auf Basis der individuellen Fachinformationen pro Arzneimittel identifiziert. Individuelle Punktwerte einzelner GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (Stand 08.01.2019).

Die Information über Kontraindikationen und Therapieabbrüche (Abschnitt 3.3.6) entstammen der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) beziehungsweise dem Studienbericht der pivotalen Studie MM-007.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Amgen Europe B.V. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Kyprolis® 10mg/ 30mg/ 60mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2018.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). 2019. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2019.
3. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
4. Celgene Europe B.V. 2019b. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
5. Celgene Europe B.V. 2019c. EU-Risk Management Plan for IMNOVID® (Pomalidomide). EMEA/H/C/2682. Version 15.1, updated 07 January 2019.
6. Celgene Europe B.V. 2019d. Nachberechnungen zur Studie MM-007.
7. Celgene Europe Ltd. 2017. EU-Risk Management Plan for Revlimid® (Lenalidomide). EMEA/H/C/717. Version 34.0, updated 15 February 2017.
8. Celgene GmbH. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (IMNOVID®) - Modul 3 A - IMNOVID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
9. Celgene GmbH. 2019. Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT.
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2018. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017.
11. Du Bois D. & Du Bois E.F. 1916. Clinical Calorimetry: Tenth Paper; A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med (Chic.) 17(6_2).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018a. 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 - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018b. 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 - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).

15. GKV-Spitzenverband. 2015. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015
16. GKV-Spitzenverband. 2019. Festbetragsarzneimittel nach §35 SGBV, DIMDI.
17. Janssen-Cilag International NV. 2018a. Fachinformation DARZALEX[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2018.
18. Janssen-Cilag International NV. 2018b. Fachinformation Caelyx[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2018.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2019.
20. Lauer-Fischer GmbH. 2019. Lauer-Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 15.05.2019. Zugriff: 15.05.2019. <https://www.cgm.com/lauer-fischer>
21. STADAPHARM GmbH. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Bortezomib STADA[®] 2,5 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2018.
22. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sind der Produktinformation von IMNOVID[®] entnommen (Celgene Europe B.V. 2019a):

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderung an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind.

Anforderungen an die Infrastruktur

- Einführung eines national kontrollierten Distributionssystems, das gewährleistet, dass Ärzte, die beabsichtigen IMNOVID[®] zu verschreiben, ein Informationspaket erhalten (beinhaltet Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe, Patienteninformationsbroschüre, Patientenkarte (Therapiepass), Fach- und Gebrauchsinformation, Beschriftungsentwürfe für die Kennzeichnung).
- Implementierung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms.
- Die konkreten Umsetzungen der Anforderungen in Deutschland finden sich ausführlich in Abschnitt 3.4.4.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

- IMNOVID[®] sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit oral eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden und sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser, unabhängig von einer Mahlzeit geschluckt werden. Wird die Einnahme der Kapseln an einem Tag vergessen, so ist am nächsten Tag die normal verordnete Dosis zu gewohnter Zeit einzunehmen. Die vergessene Dosis darf nicht nachgeholt werden.

- Zur Entnahme der Kapsel aus der Blisterpackung wird empfohlen, die Kapsel nur an einem Ende herauszudrücken, um das Risiko zu verringern, dass sie sich verformt oder zerbricht.
- Ein teratogener Effekt von Pomalidomid beim Menschen ist zu erwarten.
- Einhaltung der Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms.
- Wenn das Pomalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Pomalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.
- Die Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist bis zur Krankheitsprogression anzuwenden oder bis eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt.
- Die Dosierung wird auf Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert.
- Bei einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.
- Informationen zu anderen Arzneimitteln, die in Kombination mit IMNOVID® gegeben werden, sind der entsprechenden aktuellen Fachinformation zu entnehmen.
- Bei dauerhaftem Absetzen einer Komponente des Behandlungsregimes liegt die weitere Anwendung der verbleibenden Arzneimittel im Ermessen des behandelnden Arztes.

Gegenanzeigen

- Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt.
- Männliche Patienten, die nicht in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten.
- Überempfindlichkeit gegen Pomalidomid oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit in der Vorgeschichte aufgetretenen schwerwiegenden allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit Thalidomid oder Lenalidomid weisen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen auf und dürfen Pomalidomid nicht erhalten.
- Informationen zu anderen Arzneimitteln, die in Kombination mit IMNOVID® gegeben werden, sind der entsprechenden aktuellen Fachinformation zu entnehmen.

Empfängnisverhütung

- Gebärfähige Frauen müssen für mindestens vier Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung, selbst während einer Einnahmeunterbrechung und für mindestens vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dies ist nicht erforderlich, falls die Patientin eine absolute und ständige Enthaltensamkeit zusichert. Diese Bestätigung ist monatlich zu erneuern.

- Frauen gelten als nicht gebärfähig, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
 - Alter ≥ 50 Jahre und seit mindestens einem Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch; eine Amenorrhö nach Tumortherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus.
 - Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie.
 - Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
 - XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.
- Nach Anwendung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung seit mindestens vier Wochen ist vor Behandlungsbeginn die Durchführung eines ärztlich überwachten Schwangerschaftstests (Sensitivität ≥ 25 mI.E./ml) erforderlich. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Behandlung mit Pomalidomid beginnt. Ein solcher Test muss mindestens alle vier Wochen wiederholt werden, einschließlich mindestens vier Wochen nach Beendigung der Behandlung, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Sie sind entweder am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den drei Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchzuführen. Eine Durchführung der Schwangerschaftstests ist auch bei gebärfähigen Frauen, die absolute und ständige Enthaltensamkeit praktizieren, erforderlich. Es wird empfohlen, den Schwangerschaftstest, die Ausstellung der Verschreibung und die Abgabe von Pomalidomid idealerweise am selben Tag durchzuführen.
- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva ist aufgrund des Risikos für venöse Thromboembolien nicht empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dexamethason kann die Wirksamkeit kontrazeptiver Steroide reduziert sein.
- Bei Patientinnen mit Neutropenie sollte beim Einsetzen von Hormonimplantaten und Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinpressaren aufgrund eines erhöhten Risikos für Infektionen eine Antibiotika-Prophylaxe erwogen werden; die Anwendung von Kupfer-freisetzenden Intrauterinpressaren ist im Allgemeinen nicht empfohlen.
- Alle männlichen Patienten müssen während der Behandlung, einschließlich Einnahmeunterbrechungen und für sieben Tage nach Behandlungsende Kondome verwenden, wenn die Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet, da Pomalidomid in die Samenflüssigkeit übertritt. Dies gilt auch für Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen haben.

Weitere Hinweise

- Die Höchstverordnungs menge pro Verschreibung darf den Bedarf für vier Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. zwölf Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer) nicht überschreiten.
- Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von sieben Tagen nach Verschreibung und nach einem ärztlich überwachten Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis erfolgen.
- Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- Aufklärung der Patienten über das teratogene Risiko und die erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen durch den verschreibenden Arzt.
- Sicherstellung durch den verschreibenden Arzt, dass die Patienten die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllen (inklusive der Bestätigung über einen adäquaten Grad an Verständnis der Patienten) und bestätigen.
- Abgabe der Patientenmaterialien durch den verschreibenden Arzt.
- Ein Übergang von Pomalidomid in die Muttermilch ist nicht bekannt. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter als auch des Nutzens des Stillens für das Kind soll entschieden werden, ob das Stillen oder die Behandlung zu unterbrechen ist.
- Aufklärung der Patienten:
 - Pomalidomid niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben
 - während der Behandlung und sieben Tage nach Beendigung der Behandlung kein Blut, keinen Samen bzw. kein Spermium zu spenden; dies gilt auch während Dosisunterbrechungen
- Patienten sind auf hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Neutropenien, zu überwachen. Die Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden. Die Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen von Blutungen, einschließlich Epistaxis, hin beobachten. Eine Kontrolle des großen Blutbildes ist zu Behandlungsbeginn, in den ersten acht Wochen wöchentlich und im Anschluss monatlich erforderlich. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Gegebenenfalls ist eine unterstützende Gabe von Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren nötig.
- Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien müssen engmaschig überwacht werden. Alle beeinflussbaren Risikofaktoren sollten minimiert werden. Patienten und Ärzte sind angewiesen auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu achten und Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Anschwellen von Armen oder Beinen einen Arzt aufzusuchen. Eine Antikoagulantientherapie wird insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren, falls keine Kontraindikation vorliegt, empfohlen. Erythropoetische Arzneimittel sowie andere Substanzen, die das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöhen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden.
- Bei der Behandlung von Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 ist entsprechende Vorsicht geboten.
- Bei der Behandlung von Patienten mit signifikanter kardialer Dysfunktion ist entsprechende Vorsicht geboten, einschließlich regelmäßiger Überwachung auf Anzeichen und Symptome von kardialen Ereignissen.
- Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn sind aufgrund des Risikos eines Tumorlyse-Syndroms engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

- Ärzte sind angehalten, die Patienten vor und während der Therapie mit Pomalidomid mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primärmalignome zu untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einzuleiten.
- Bei Patienten mit Hautausschlag Grad 2-3 sollte eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Pomalidomid erwogen werden. Bei Angioödem, exfoliativem oder bullösem Hautausschlag, bei Verdacht auf das Stevens-Johnson-Syndrom, eine toxische epidermale Nekrolyse oder eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen muss Pomalidomid dauerhaft abgesetzt werden.
- Patienten müssen Situationen vermeiden, in denen Schwindel oder Verwirrtheit ein Problem darstellen können, dürfen zudem ohne vorherige ärztliche Beratung keine anderen Arzneimittel anwenden, die Schwindel oder Verwirrtheit hervorrufen können.
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden und bei Bedarf sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung mit Pomalidomid unterbrochen werden.
- Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion ist für die ersten sechs Monate der Behandlung mit Pomalidomid und anschließend nach klinischer Indikation empfohlen.
- Bei Patienten mit akutem Auftreten oder ungeklärter Verschlechterung pulmonaler Symptome ist bis zur Abklärung dieser Symptome die Behandlung mit Pomalidomid abzusetzen. Wenn sich das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt, ist eine angemessene Behandlung einzuleiten. Erst nach gründlicher Beurteilung des Nutzens und der Risiken sollte Pomalidomid wieder verabreicht werden.
- Der HBV (Hepatitis B-Virus)-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid abzuklären. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet wurden, ist Vorsicht geboten, wenn Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason angewendet wird, einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind. Diese Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden. Es sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von HBV herangezogen werden.

Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) ist die Pomalidomid-Dosis um 50 % zu reduzieren.
- Die Warfarinkonzentration sollte während einer Behandlung engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassungen

Die Anweisungen zur Anpassung der Pomalidomid-Dosis und der Dexamethason-Dosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind in der Fachinformation von IMNOVID® beschrieben. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Pomalidomid erforderlich.

Für eine Anpassung der Bortezomib-Dosis oder Unterbrechung der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind die Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib zu beachten (z. B. STADAPHARM GmbH 2018).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die nachfolgende Information wurde dem Anhang II Abschnitt B und C der Produktinformation von Pomalidomid entnommen:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)“

Außerdem gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Celgene Europe B.V. 2019a).

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 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.

Risikomanagementplan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur.
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und muss dieses Programm national umsetzen, um zu gewährleisten, dass:
 - vor Markteinführung alle Ärzte, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben, und alle Apotheker, die möglicherweise Pomalidomid abgeben, eine „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ erhalten.
 - vor der Verschreibung (und wo zutreffend und nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde vor der Abgabe) alle Angehörigen der Heilberufe, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben (und abzugeben), mit einem Informationspaket für Ärzte ausgestattet werden, das Folgendes enthält:
 - Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Patientenkarten
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Gebrauchsinformation und Beschriftungsentwürfe für die Kennzeichnung
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Details des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sollen mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abgestimmt und vor der Markteinführung des Arzneimittels umgesetzt werden.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll den finalen Text der „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ sowie den Inhalt des Informationspakets für Ärzte mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abstimmen und gewährleisten, dass dieses Material die Hauptelemente, wie unten beschrieben, enthält.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll der Implementierung eines Systems für die Patientenkarten in jedem Mitgliedsstaat zustimmen.

Einzubeziehende Hauptelemente:

- „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“
- Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe mit folgenden Elementen
 - kurzer Hintergrund zu Pomalidomid und dessen zugelassener Indikation
 - Verschreibung des Bedarfs für einen Zeitraum von maximal
 - 4 Wochen für gebärfähige Frauen
 - 12 Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen

- Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden, aufgrund der Teratogenität von Pomalidomid bei Tieren und des zu erwartenden teratogenen Effekts von Pomalidomid bei Menschen
- Auflagen für die Angehörigen der Heilberufe in Bezug auf die Verschreibung von Pomalidomid
- Sicherheitshinweise für alle Patienten
- Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Einteilung der Patienten basierend auf Geschlecht und Gebärfähigkeit
- Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
- Sicherheitshinweise für Männer
- Maßnahmen im Falle einer Schwangerschaft
- Bestätigungsformular für Patienten
- Informationsbroschüren für Patienten
- Patientenkarte

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-31: Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Führen eines nicht-interventionellen Registers nach Markteinführung mit Patienten, die wegen eines rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms mit Pomalidomid behandelt werden, um die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter realen Bedingungen, die Implementierung und Einhaltung des Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramms und im Einvernehmen mit der zuständigen nationalen Behörde, das kontrollierte Distributionssystem auf Landesebene zu überwachen (d. h. Kontrolle des Ausfüllens der Patientenkarte).	Abschließender klinischer Studienbericht: 31.08.2023
Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (PAES, Post-authorisation efficacy study) MM-007: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten hatten, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Abschlussanalyse des Gesamtüberlebens (OS) der randomisierten, unverblindeten Phase III-Studie MM-007 vorlegen.	30.09.2021

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der EU-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP ist in Tabelle 3-32, laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung sind in Tabelle 3-33 dargestellt.

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Identifizierte Risiken		
Teratogenität	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten</p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei schwangeren Frauen und bei gebärfähigen Frauen- außer, dass alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Pomalidomid ist ebenfalls kontraindiziert bei männlichen Patienten, die nicht dazu in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten (Abschnitt 4.3) • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kriterien für nicht gebärfähige Frauen ○ Beratung ○ Verhütung ○ Durchführung von Schwangerschaftstests ○ Vorsichtsmaßnahmen für Männer ○ Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ○ Dauer der Verschreibung • Stringente Kontrolle zur Gewährleistung, dass ein ungeborenes Kind nicht gegenüber Pomalidomid exponiert wird (Abschnitt 4.4): <ul style="list-style-type: none"> ○ Beratung ○ Verhütung 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eilmeldung aller Schwangerschaften und abnormer Schwangerschaftstestergebnisse • Optimierte Datensammlung und Meldung von Schwangerschaften durch die Verwendung eines Formulars zum Berichten von Schwangerschaften in den Informations- und Schulungsmaterialien Nachverfolgung von abnormen Schwangerschaftstestergebnissen • Nachverfolgung aller Schwangerschaften bis der Ausgang bekannt ist • Nachverfolgung aller Neugeborenen innerhalb des ersten Lebensjahres • Ursachenanalyse des fehlgeschlagenen Celgene Schwangerschaftsverhütungsprogramms als Teil der Standardnachverfolgung • Auswertung des PSUR (periodisch und kumulativ)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Durchführung von Schwangerschaftstests ○ Vorsichtsmaßnahmen für Männer ○ Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ○ Dauer der Verschreibung Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ● Warnhinweis zu potenziellen teratogenen Wirkungen von Pomalidomid und der Notwendigkeit der Schwangerschaftsverhütung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Celgene Schwangerschaftsverhütungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> ● Aufklärungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> ○ „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ vor Markteinführung ○ Informationspaket für Angehörige der Heilberufe einschließlich der Broschüre ○ Behandlungsalgorithmus, Formular zum Berichten von Schwangerschaften, Patientenkarte und/oder äquivalentes Instrument, und Patientenbroschüre ● Therapiemanagement <ul style="list-style-type: none"> ○ Kriterien zur Ermittlung gebärfähiger Frauen, Verhütungsmaßnahmen und Durchführung von Schwangerschaftstests für gebärfähige Frauen ● Hinweis in der Fachinformation, in der “Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ und in den Informations- und Schulungsmaterialien ● Verfahren, um eine vollständige Umsetzung der adäquaten Maßnahmen zu gewährleisten <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientenkarte zur Dokumentation der Gebärfähigkeit, Beratung und Durchführung von Schwangerschaftstests 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> ● Studie CC-4047-MM-015: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen und zur Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm -auf Landesebene im Einvernehmen mit der relevanten nationalen Behörde
Schwere Infektion bedingt durch Neutropenie und Panzytopenie	Routine-Risikominimierungsaktivitäten Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> ● Hinweise für Dosisanpassung bei Neutropenie (Abschnitt 4.2) ● Warnhinweise zu Neutropenie und Hinweise zur Durchführung von Bluttests bei Behandlungsbeginn, wöchentlich in den ersten 8 Wochen und anschließend monatlich (Abschnitt 4.4) ● Warnhinweis zur Reaktivierung von HBV bei zuvor mit HBV infizierten Patienten und Hinweise zur Klärung des HBV-Status vor Behandlungsbeginn (Abschnitt 4.4) 	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: <ul style="list-style-type: none"> ● Sofern Änderungen in der Natur oder Frequenz von Nebenwirkungen beobachtet werden oder signifikante klinische Befunde neu auftreten, werden diese Ereignisse im PSUR analysiert ● Zusätzliche Informationen aus laufenden klinischen Studien

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Neutropenie, Panzytopenie und Infektionen und parasitäre Erkrankungen als Nebenwirkungen und Aufnahme von Details bezüglich Neutropenie und Infektion im Abschnitt 4.8 Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis für Patienten, dass der Arzt vor Behandlungsbeginn mit Pomalidomid überprüfen muss, ob eine HBV-Infektion vorliegt oder jemals aufgetreten ist • Warnhinweis zum möglichen Pomalidomidbedingten Rückgang der Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl (Panzytopenie) und Beschreibung der möglichen Symptome Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgeschlagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von UE und zur Nachverfolgung Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> • Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen
Thrombozytopenie und Blutung	Routine-Risikominimierungsaktivitäten Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung für Dosisanpassung bei Thrombozytopenie (Abschnitt 4.2) • Warnhinweise zu Thrombozytopenien und Empfehlung zur Durchführung von Bluttests bei Behandlungsbeginn, wöchentlich in den ersten 8 Wochen und anschließend monatlich. Empfehlung auf Anzeichen von Blutungen zu achten (Abschnitt 4.4) • Auflistung von Thrombozytopenie, intrakranieller und gastrointestinaler Hämorrhagie als Nebenwirkungen und Aufnahme von Details im Abschnitt 4.8 Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis auf mögliche Pomalidomidbedingte Blutungen oder Blutergüsse ohne Ursache, Reduktion von Zellen, die dazu beitragen Blutungen zu unterbinden und Auflistung von Blutungen im Schädel, Nasenbluten und Blutungen im Gastrointestinaltrakt als mögliche Nebenwirkungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Informations- und Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre 	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung unerwünschter Ereignisse und Signaldetektion hinaus: <ul style="list-style-type: none"> • Sofern Änderungen in der Natur oder Frequenz von Nebenwirkungen beobachtet werden oder signifikante klinische Befunde neu auftreten, werden diese Ereignisse im PSUR analysiert • Zusätzliche Informationen aus laufenden klinischen Studien • Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von UE und zur Nachverfolgung Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> • Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung von unerwünschten Ereignissen unter realen Behandlungsbedingungen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Herzversagen	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation weist auf eine angemessene Vorsicht bei Erwägung einer Behandlung von Patienten mit kardialen Risikofaktoren und Empfehlung periodischer Überwachung von Anzeichen und Symptomen von Herzversagen • Auflistung als Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 Packungsbeilage • Warnhinweis bezüglich Herzversagen in der Packungsbeilage <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informations- und Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung unerwünschter Ereignisse und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern Änderungen in der Natur oder Frequenz von Nebenwirkungen beobachtet werden oder signifikante klinische Befunde neu auftreten, werden diese Ereignisse im PSUR analysiert • Zusätzliche Informationen aus laufenden klinischen Studien • Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von UE und zur Nachverfolgung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen
Nicht-Melanom-Hautkrebs	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 enthält einen Warnhinweis, dass sekundäre Primärmalignome, wie beispielsweise Nicht-Melanom-Hautkrebs, bei Patienten, die Pomalidomid erhalten haben, berichtet wurden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primärmalignome sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten. • Auflistung des Basalzellkarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms als Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 Packungsbeilage • Warnhinweis zum Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom in der Packungsbeilage <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgeschlagen 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung unerwünschter Ereignisse und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern Änderungen in der Natur oder Frequenz von Nebenwirkungen beobachtet werden oder signifikante klinische Befunde neu auftreten, werden diese Ereignisse im PSUR analysiert • Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von UE und zur Nachverfolgung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufgefordertes Berichten aus allen Celgene-gesponsorten klinischen Studien (der Studienstatus wird mit jedem PSUR-Zyklus aktualisiert) • Langzeit-Nachbeobachtung in allen Celgene-gesponsorten klinischen Studien (mind. 5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung des letzten Patienten)
Wichtige potenzielle Risiken		
Andere sekundäre Primär-malignome	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass sekundäre Primär-malignome bei Patienten, die Pomalidomid erhalten haben, berichtet wurden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primär-malignome sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten. • Präklinische Sicherheitsdaten werden in Abschnitt 5.3 diskutiert <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis zum Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom in der Packungsbeilage <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgeschlagen 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung unerwünschter Ereignisse und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern Änderungen in der Natur oder Frequenz von Nebenwirkungen beobachtet werden oder signifikante klinische Befunde neu auftreten, werden diese Ereignisse im PSUR analysiert • Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von UE und zur Nachverfolgung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen • Aufgefordertes Berichten aus allen Celgene-gesponsorten klinischen Studien (der Studienstatus wird mit jedem PSUR-Zyklus aktualisiert) • Langzeit-Nachbeobachtung in allen Celgene-gesponsorten klinischen Studien (mind. 5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung des letzten Patienten) <p>Invasive SPM werden als bedeutendes medizinisches Ereignis betrachtet.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Herzarrhythmie	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten</p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Vorhofflimmern als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Vorhofflimmern in der Packungsbeilage <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgeschlagen 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung unerwünschter Ereignisse und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern Änderungen in der Natur oder Frequenz von Nebenwirkungen beobachtet werden oder signifikante klinische Befunde neu auftreten, werden diese Ereignisse im PSUR analysiert • Zusätzliche Informationen aus laufenden klinischen Studien • Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von UE und zur Nachverfolgung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen
Fehlende Informationen		
Nicht zutreffend		
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>		

Tabelle 3-33: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3) ^a	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, laufend)
<p>Studie CC-4047-MM-015: Nicht-interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, mind. zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben</p> <p>Kategorie 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen • Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogenität • Schwere Neutropenie- und Panzytopeniebedingte Infektionen • Thrombozytopenie und Blutung • Herzversagen • Nicht-Melanom-Hautkrebs • Andere sekundäre Primärmalignome • Herzarrhythmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Laufend • Einreichung des Registerprotokollentwurfs an das PRAC: 09.2013 • Erster Review durch das PRAC: 05.12.2013 • Nach Aufnahme der geringfügigen Änderungen, die vom PRAC empfohlen wurden, ist die Einreichung des überarbeiteten Registerprotokolls an das PRAC am 14.01.2014 erfolgt • Nach Aufnahme der Änderungen, die vom PRAC empfohlen wurden, ist die Einreichung des überarbeiteten Registerprotokolls an die EMA am 22.03.2017 erfolgt • Zustimmung zur Protokolländerung durch das PRAC am 09.06.2017 • Beginn der Rekrutierung: 26.06.2014 • Finaler Studienbericht erwartet: 31.08.2023 • Studienbezogene Informationen werden in Rahmen von PSURs (PSUR-Zyklen) bereitgestellt. • Die Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm wird auf Landesebene mit der zuständigen nationalen Behörde abgestimmt.
<p>Aufgefordertes Berichten von SPM in allen klinischen Studien von Celgene</p> <p>Kategorie 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Inzidenz von sekundären Primärmalignomen in klinischen Studien 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Melanom-Hautkrebs • Andere sekundäre Primärmalignome 	<ul style="list-style-type: none"> • Laufend • PSUR-Zyklen

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)^a	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, laufend)
Langzeit-Nachbeobachtung von sekundären Primärmalignomen in allen durch Celgene gesponsorten klinischen Studien Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Nachbeobachtung von sekundären Primärmalignomen in klinischen Studien 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Melanom-Hautkrebs • Andere sekundäre Primärmalignome 	<ul style="list-style-type: none"> • Laufend • PSUR-Zyklen
CC-4047-MM-008: Studie zur Dosisfindung und Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom und Nierenfunktionsstörung Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Anwendung von Pomalidomid in Patientensubgruppen 	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei multiplen Myelom-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Meta-Analyse, die auch diese Studie umfasst, wurde fertiggestellt und am 18.03.2016 bei der EMA eingereicht^b
CC-4047-CP-009: Studie zur Leberfunktionsstörung bei Teilnehmer ohne maligne Erkrankungen ^c Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Anwendung von Pomalidomid in der Patientensubgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht abgeschlossen am 26.08.2015 • Eingereicht am 05.01.2016
CC-4047-CP-010: QT-Studie in gesunden Teilnehmern Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Wirkung von Pomalidomid auf die QT-Zeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen und Herzarrhythmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Finaler Studienbericht 09.10.2014
CC-4047-DMPK-1586: In vitro Untersuchung von Pomalidomid als Inhibitor von P-gp in Caco-2-Zellen Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Potenzials von Pomalidomid P-gp zu inhibieren, unter Verwendung eines zusätzlichen Prüfsystems, das einen bekannten starken und einen bekannten weniger starken Inhibitor als Positivkontrollen einschließt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung, ob eine klinische Interaktionsstudie zur Evaluierung von Pomalidomid als P-gp Inhibitor, notwendig ist 	<ul style="list-style-type: none"> • Finaler Bericht Q4 2013

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3) ^a	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, laufend)
CC-4047-DMPK-1653: CC-4047: Substrat-Potenzial in OATP1B1 und OATP1B3 exprimierenden HEK293-Zellen Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> Evaluierung von Pomalidomid als potenzielles Substrat für OATP1B1 und OATP1B3 	<ul style="list-style-type: none"> Bestimmung, ob eine klinische Interaktionsstudie zur Evaluierung von Pomalidomid als Substrat für OATP1B1 und OATP1B3, notwendig ist 	<ul style="list-style-type: none"> Finaler Bericht Q4 2013
CC-4047-MPK-001: PK-Populationsanalyse Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> PK-Populationsanalyse auf Basis von PK-Daten der abgeschlossenen Studien an gesunden Teilnehmern und Patienten mit Multiplen Myelom 	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit unterschiedlicher ethnischer Herkunft 	<ul style="list-style-type: none"> Finaler Bericht Q2 2014
<p>a: Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (zentral für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts); Kategorie 2: Spezifische Auflagen; Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>b: Die Studie ist laufend, davon jedoch unabhängig wurde die Pharmakovigilanzverpflichtung erfüllt und ist als abgeschlossen betrachtet.</p> <p>c: Die Erhebung erfolgte in zwei Kohorten. Kohorte 1: Evaluierung bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion vs. Teilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung. Kohorte 2: Evaluierung bei Studienteilnehmern mit moderater und leichter Leberfunktionsstörung.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

Die zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen, wie in der Tabelle 3-32 dargestellt, sind in Deutschland umfassend umgesetzt worden. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Entsprechend der Vorgaben des Risikomanagementplans wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm implementiert. Es wurden Informations- und Schulungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) vor Markteinführung an die Angehörige der Heilberufe am 28.08.2013 versandt wurden. Format und Inhalt der deutschen Aufklärungsmaterialien sind kontinuierlich mit der nationalen Behörde abgestimmt.

Diese Aufklärungsmaterialien umfassen:

Informationspaket für Angehörige der Heilberufe

- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm und mit relevanten Sicherheitshinweisen, einschließlich des Entscheidungsbaums für den Therapiebeginn (zur Kategorisierung der Patienten nach Geschlecht und Gebärfähigkeit zwecks Feststellung einer erforderlichen Schwangerschaftsverhütung bzw. effektiven Empfängnisverhütung).

- Informationsbroschüre für alle Patientenkategorien.
- Bestätigungsformular (Einverständniserklärung) für alle Patientenkategorien.
- Patientenkarte (Therapiepass).

Maßnahmen vor Therapiebeginn (Celgene Europe B.V. 2019b, Celgene Europe B.V. 2019a)

- Der Verordner hat sich vor Therapiebeginn mit den Broschüren für Angehörige der Heilberufe vertraut zu machen.
- Die Patienten sind umfassend über die mit einer Pomalidomid-Behandlung assoziierten Risiken und über das Schwangerschaftsverhütungsprogramm aufzuklären.
- Den Patienten ist die Informationsbroschüre auszuhändigen.
- Eine schriftliche Erklärung über die erfolgte Aufklärung und deren Verständnis sind durch den Patienten und den Arzt zu unterzeichnen.
- Der verschreibende Arzt muss eine Patientenkarte (Therapiepass) ausfüllen.

Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Die Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms wird in Deutschland gewährleistet durch:

- Die Verwendung des Formulars für die Erfassung von Schwangerschaften. Ärzte, die Pomalidomid verschreiben, sind angehalten, Schwangerschaften zu melden. Ein Formular zur Erfassung von Schwangerschaften ist in den Informationsmaterialien enthalten, welche dem Arzt zur Verfügung gestellt werden.
- Den Schwangerschafts-Nachverfolgungsprozess einschließlich der Ursachenanalyse.
- Die Durchführung eines nicht-interventionellen Registers nach der Zulassung in der Indikation.

Therapiemanagement (Celgene Europe B.V. 2019b, Celgene Europe B.V. 2019a)

Die mit einer Pomalidomid-Behandlung assoziierten teratogenen Risiken wurden in der Fachinformation, der „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ und in den Informations- und Schulungsmaterialien beschrieben. Zur Ermittlung gebärfähiger Frauen wurden detaillierte Kriterien festgelegt. Bei gebärfähigen Frauen ist bei gesicherter Durchführung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung durch die Patientin vor Erstverordnung und im Verlauf der Behandlung alle vier Wochen ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Eine Verordnung ist nur bei negativem Ergebnis möglich. Im Idealfall erfolgen die Durchführung des Schwangerschaftstests und die Verordnung und Abgabe von Pomalidomid am selben Tag. Bei positivem Ergebnis bzw. bei keiner gesicherten Durchführung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ist Pomalidomid zu diesem Zeitpunkt nicht zu verordnen. Ist während der Behandlung ein Schwangerschaftstest positiv, ist die Behandlung sofort zu beenden und die Patientin an einen in Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu überweisen.

Kontrolle der Verschreibungen (Celgene Europe B.V. 2019b, Celgene Europe B.V. 2019a)

Pomalidomid unterliegt der Verschreibungspflicht und darf erst verordnet werden, wenn durch eine klinische Untersuchung eine Eignung des Patienten für eine Behandlung mit Pomalidomid festgestellt wurde. Der Verordner hat die Höchstverordnungsmenge pro Verordnung zu beachten. Diese entspricht dem Bedarf für vier Wochen für gebärfähige Frauen bzw. dem Bedarf für zwölf Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen. Die erforderlichen länderspezifischen Verordnungskontrollen sind in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe beschrieben.

Kontrolliertes Distributionssystem

Mit Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, die zum 01.03.2013 in Kraft getreten ist, wurde explizit für die deutsche Situation ein besonderer Umgang für die Verordnung von Pomalidomid geschaffen. Für die Verschreibung von Pomalidomid ist ein zweiteiliges Sonderrezeptformular - das T-Rezept - erforderlich. Die T-Rezepte tragen eine laufende Nummer, die eine eindeutige Zuordnung jedes Rezeptes zu einem Verordner ermöglicht. Die entsprechenden Rezept-Vordrucke müssen beim BfArM u. a. gegen Nachweis ausreichender Sachkenntnisse bei der Verschreibung von Arzneimitteln nach § 3a AMVV gesondert angefordert werden (BMJV 2018a). Das BfArM führt zudem das T-Register, das für die Überwachung und Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben im Zusammenhang mit der Verordnung von T-Rezepten verantwortlich zeichnet.

Welche Modalitäten sind bei der Verschreibung von Pomalidomid verbindlich einzuhalten?

Eine Verordnung von Pomalidomid muss ausschließlich auf einem nummerierten zweiteiligen Sonderrezept (T-Rezept) erfolgen.

- Auf einem T-Rezept dürfen ausschließlich die Wirkstoffe Pomalidomid, Lenalidomid oder Thalidomid verordnet werden.
- Der verordnende Arzt muss bestätigen, dass alle Sicherheitsbestimmungen gemäß der aktuellen Fachinformation eingehalten werden. Die Verschreibung muss zudem die Bestätigung des verschreibenden Arztes enthalten, dass der Patientin oder dem Patienten vor Therapiebeginn geeignetes medizinisches Informationsmaterial gemäß den Anforderungen der Fachinformation und die aktuelle Gebrauchsinformation des Fertigarzneimittels überreicht wurden. Auf der Verschreibung muss vermerkt sein, ob die Behandlung innerhalb oder außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes erfolgt.
- Die Höchstverordnungsmenge pro Verordnung darf den Bedarf für vier Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. zwölf Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer) nicht überschreiten.
- Die Verschreibung von Pomalidomid ist lediglich sechs Tage (nach Datum der Ausstellung) gültig.
- Die Durchschriften der Vordrucke sind vom Apotheker der abgebenden Apotheke wöchentlich dem BfArM zu übermitteln.

Was ist bei dem Erwerb und der Abgabe von Pomalidomid in der Apotheke aufzuzeichnen?
(BMJV 2018b)

- Folgende Angaben sind bei Erwerb und Abgabe von Pomalidomid zu dokumentieren:
 - Die Bezeichnung, die Chargenbezeichnung und die Menge des Arzneimittels oder des Wirkstoffs.
 - Das Datum des Erwerbs und der Abgabe.
 - Der Name oder die Firma und die Anschrift des Lieferanten, der verschreibenden Arztes und der Person, für die das Arzneimittel bestimmt ist.
 - Das Datum des Versands der Durchschriften der T-Rezept-Vordrucke an das BfArM.
- Für Arzneimittel, die Pomalidomid enthalten, ist ein Inverkehrbringen im Wege des Versandes nach § 43 Abs. 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes nicht zulässig (§ 17 Abs. 2 b Apothekenbetriebsordnung).

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Packungsbeilage und Informations- und Schulungsmaterialien

Die in Tabelle 3-32 beschriebenen Risiken wurden in Absprache mit der zuständigen Zulassungsbehörde in der Fachinformation und zum Teil in der Packungsbeilage beschrieben. Die Informations- und Schulungsmaterialien sind in der Abstimmung mit der zuständigen Behörde binnen vereinbarter Fristen entsprechend zu aktualisieren.

Risikominimierung bezüglich der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation

Gemäß Risikomanagementplan wurde ein Distributionssystem implementiert, das die Verschreibung von Pomalidomid auf einem Sonderrezept (T-Rezept) erfordert. Die verschreibende ärztliche Person hat hierbei ausdrücklich zu vermerken, ob es sich bei der Verschreibung um eine Behandlung innerhalb oder außerhalb der zugelassenen Indikation handelt. Die wöchentliche Übermittlung der Rezeptdurchschläge an das BfArM ermöglicht eine Evaluierung und Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Umsetzung des Risikomanagementplans stammen vom pharmazeutischen Unternehmer. Die Anforderungen zur Verordnung und Abgabe von Pomalidomid sind der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Apothekenbetriebsordnung entnommen. Ergänzende Informationen sind auf der Internetpräsenz des BfArM abrufbar.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2018a. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV). <https://www.gesetze-im-internet.de/amvv/AMVV.pdf>
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2018b. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/ApBetrO.pdf
3. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation, Anhang I bis IV).
4. Celgene Europe B.V. 2019b. EU-Risk Management Plan for IMNOVID® (Pomalidomide). EMEA/H/C/2682. Version 15.1, updated 07 January 2019.
5. STADAPHARM GmbH. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Bortezomib STADA® 2,5 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2018.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-34 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vollständiger Blutstatus	Das große Blutbild ist zu Beginn der Behandlung, in den ersten 8 Wochen wöchentlich und danach monatlich zu kontrollieren.	ja
2	Schwangerschaftsnachweis/ Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test ^a)	<p><u>Vor Beginn der Behandlung</u></p> <p>Nachdem die Patientin mindestens 4 Wochen lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewendet hat, muss ein ärztlich überwachter Schwangerschaftstest entweder während des Arztbesuches, bei dem Pomalidomid verschrieben wird, oder während der 3 Tage vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Behandlung mit Pomalidomid beginnt.</p> <p><u>Nachbeobachtung und Therapieende</u></p> <p>Der ärztlich überwachte Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden.</p>	ja

a: Im Rahmen des EU-RMP V15.1 von Pomalidomid (IMNOVID[®]) wird der konventionelle Schwangerschaftstest als einer von zwei Testverfahren erwähnt. Zusätzlich kommt für Frauen im gebärfähigen Alter ein regelmäßiger β -HCG-Test infrage.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019a, Celgene Europe B.V. 2019b)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Mai 2019.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-34, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-34 bei.

Nicht zutreffend.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2019

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
2. Celgene Europe B.V. 2019b. EU-Risk Management Plan for IMNOVID® (Pomalidomide). EMEA/H/C/2682. Version 15.1, updated 07 January 2019.