

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Elotuzumab (EMPLICITI®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 B**

*Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	30
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	30
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	105
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	112
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	113
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	118
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	118
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	126
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	126
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	127
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	128
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	128
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	130
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	132

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie .....	15
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach ISS und R-ISS .....	16
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS .....	16
Tabelle 3-4: Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 – 2014 und die Prognose für das Jahr 2018 .....	20
Tabelle 3-5: 5-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 bis 2014 .....	22
Tabelle 3-6: Prognostizierte Inzidenz und Prävalenz des Plasmozytoms für die Jahre 2015 – 2023 .....	23
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	24
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	27
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	31
Tabelle 3-10: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason .....	37
Tabelle 3-11: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason .....	40
Tabelle 3-12: Dosierungsschema von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason .....	41
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	64
Tabelle 3-16: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet .....	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	88
Tabelle 3-19: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prä- und Postmedikation .....	89
Tabelle 3-20: 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) .....	95

Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	101
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung.....	101
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	106
Tabelle 3-24. Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10mg/kg.....	120
Tabelle 3-25. Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg.....	120
Tabelle 3-26. Anweisungen zur Rekonstitution.....	124
Tabelle 3-27. Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan .....	127
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	130

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Diagnosekriterien der IMWG für Multiples Myelom (Quelle: DGHO 2018 [1]).....	14
Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf im Multiplen Myelom (Quelle: eigene Darstellung) .....	18
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 Einwohner des Multiplen Myeloms nach Geschlecht in Deutschland, 2013 – 2014 (Quelle: [4]) .....	21
Abbildung 3-4: Absolute Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht in Deutschland (Plasmozytom), 2013 – 2014 (Quelle: [4]) .....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
B-MS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
E-Pd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	<i>International statistical classification of diseases and related health problems</i>
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobulin H
i.H.v.	in Höhe von
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	<i>International staging system</i>
IU	<i>International Unit</i>
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MRT	Magnetresonanztomographie
OTC	<i>Over the counter</i>
Pd	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
R-ISS	<i>Revised-international staging system</i>

RKI	Robert Koch Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	<i>Smouldering Multiple Myeloma</i>
TAB	Tablette(n)
zGKV-L	zusätzliche GKV-Leistungen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Weiteren: E-Pd) indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lautet:

- Bortezomib + Dexamethason oder
- Lenalidomid + Dexamethason oder
- Pomalidomid + Dexamethason oder
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Dexamethason oder
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Der Zusatznutzen von E-Pd wird gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (im Weiteren: Pd) hergeleitet.

### 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).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 15. Februar 2019 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt (2018-B-271) [1].

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA folgende zVT für das hier vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt:

- Bortezomib + Dexamethason oder

- Lenalidomid + Dexamethason oder
- Pomalidomid + Dexamethason oder
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Dexamethason oder
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Bristol-Myers Squibb (B-MS) wählt gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV zur Herleitung des Zusatznutzens Pomalidomid + Dexamethason aus.

Das Anwendungsgebiet von E-Pd umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, bei welchen es zu einem Therapieversagen unter Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor gekommen ist [2]. Diese besondere Situation der rezidivierten und refraktären Patienten im Anwendungsgebiet von E-Pd ist bei der Wahl der zVT zu berücksichtigen. Die Therapieentscheidung bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom richtet sich im Wesentlichen nach der Verträglichkeit und Toxizität der vorangegangenen Therapie, den bisherigen Therapiesequenzen und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Primär ist das Behandlungsziel das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitest möglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristig wird die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit angestrebt [2].

Es ist anzunehmen, dass bei Patienten, die nach zwei vorherigen Therapien rezidiviert und refraktär sind, ein Wechsel des sogenannten Backbones angebracht ist. Es wird daher empfohlen, dass bei der Auswahl der Kombinationstherapie im Rezidiv mindestens eine, bei Patienten mit ausreichender Fitness zwei neue Substanzen eingesetzt werden. Damit werden die Chancen auf ein Ansprechen und eine tiefe Remission erhöht, zudem verlängert sich die Zeit bis zum erneuten Krankheitsrückfall [3]. Als Backbone-Therapien werden in den meisten Fällen Steroide, immunmodulatorische Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren eingesetzt. Bei einem Wechsel des Backbones sollten Behandlungsoptionen mit bislang nicht verwendeten Substanzen eingebracht werden. Daher können unter Berücksichtigung der Vortherapien und der individuellen Behandlungssituation einige Wirkstoffkombinationen in dieser besonderen Behandlungssituation nicht in Frage kommen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der*

*zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entfällt.

### **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 in Abschnitt 3.1 wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch entnommen (2018-B-217) [1]. Ergänzende Angaben stammen aus der aktuellen deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [2].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-217, Elotuzumab.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia - Multiples Myelom. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
3. Kortüm KM, Einsele H (2019): Diagnostische und therapeutische Betrachtungen zum Rezidiv des multiplen Myeloms. Der Internist; 60(1):34-41.

## 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.*

#### **Pathogenese**

Das Multiple Myelom gehört zu den B-Zell-Lymphomen und ist eine maligne hämatologische Erkrankung, die durch eine monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Die Ursachen für die klinisch und genetisch sehr heterogene Erkrankung sind bislang unklar. Die veränderten Plasmazellen produzieren komplette oder inkomplette Immunglobuline, sogenannte Paraproteine. Durch ihr expansives Wachstum wird die Bildung von normalen Antikörpern gestört und die reguläre Blutbildung verdrängt [1].

Plasmazellen entstehen aus Knochenmarkstammzellen und differenzieren nach Kontakt mit potenziellen Krankheitserregern (Antigenen). Nach dieser Differenzierung produzieren die Plasmazellen Antikörper (Immunglobuline). Die maligne Plasmazelle des Multiplen Myeloms leitet sich von einer entarteten terminal differenzierten B-Zelle ab und vermehrt sich unkontrolliert im Knochenmark. Normalerweise kommen Plasmazellen nur als geringer Anteil im Knochenmark vor (< 5%), beim Multiplen Myelom besiedeln sie deutlich stärker das Knochenmark mit 10 bis häufig 90%. Im Prozess der malignen Entartung und Entdifferenzierung ist die Produktion der Immunglobuline gestört, entsprechend werden übermäßig Immunglobuline oder Bruchstücke dieser produziert. In seltenen Fällen unterbleibt die Produktion von Immunglobulinen [2]. Die alleinige Produktion von Immunglobulin G (IgG) und A (IgA) wird am häufigsten beobachtet. Die IgG- und IgA-Myelome machen etwa 80 % der Erkrankungen aus. Als Leichtkettenmyelome werden ca. 20 % der Erkrankungen eingestuft, bei denen lediglich inkomplette Immunglobuline (freie Leichtketten) gebildet werden [1].

Bei ca. 40 % der Patienten werden Trisomien gefunden, die meistens die Chromosomen 3, 7, 9, 11, 15 oder 17 betreffen. Ergänzend werden bei den übrigen Betroffenen häufig Translokationen mit Beteiligung des Immunglobulin-Schwerkettengen-Lokus (IgH) nachgewiesen. Diese Art von Trisomien und IgH-Translokationen gehören zu den primären bisher bekannten genetischen Veränderungen beim Multiplen Myelom [1].

### **Abgrenzung zu Vorstufen und Sonderformen des Multiplen Myeloms**

Es sind zwei asymptomatische Vorstufen des Multiplen Myeloms bekannt: zum einen die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende Myelom (*smouldering myeloma*, SMM). In 95 % der Fälle geht das MGUS, welches noch nicht als Multiples Myelom eingestuft wird, dem Multiplen Myelom voraus [2]. Als SMM bezeichnet man die Phase der Erkrankung, in der sich bereits eine größere Anzahl von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark befindet, jedoch noch keine Organe betroffen sind. In diesem Stadium gilt die Erkrankung als nicht behandlungsbedürftig.

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

Bei der Plasmazellenleukämie (C90.1) handelt es sich um eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die in späten Erkrankungsphasen aus dem Multiplen Myelom hervorgehen kann. Das solitäre Plasmozytom ist eine Sonderform des Multiplen Myeloms, bei dem ein isolierter Plasmazelltumor ohne Nachweis eines klonalen Plasmazellklons im Knochenmark entsteht. Dabei werden das solitär ossäre Plasmozytom (C90.3) und das solitär extramedulläre Plasmozytom (C90.2) unterschieden. [3].

### **Ursachen und Risikofaktoren**

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend ungeklärt. Für Verwandte ersten Grades konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden [1]. Obwohl eine familiäre Häufung zwar beobachtet wird, kann eine Erblichkeit des Multiplen Myeloms nicht belegt werden [4]. Nichtsdestotrotz wurden durch Genom-Studien Kandidaten für eine genetische Prädisposition identifiziert. Auch Unterschiede der Erkrankungsrate bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen weisen auf mögliche genetische Faktoren hin [4]. Beispielsweise findet sich in der US-Bevölkerung mit dunkler Hautfarbe im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung eine etwa doppelt so hohe Inzidenz. Die niedrigsten Inzidenzraten werden aus China berichtet [1].

Als Risikofaktoren werden unter anderem die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie/Gummiverarbeitung, als auch Adipositas und chronische Infektionen diskutiert [1].

### **Symptomatik**

Die Symptomatik des Multiplen Myeloms ist sehr heterogen und unspezifisch. Viele Patienten haben über mehrere Monate Beschwerden bis es zur Diagnose kommt, während bis zu 25 % der Patienten bei der Diagnosestellung völlig beschwerdefrei sind [1].

Zu den häufigsten Symptomen gehören Knochenschmerzen (ca. 60 %), die durch Knochenstrukturen verursacht werden und meistens im Bereich des Stammskeletts auftreten. Außerdem tritt bei ca. 40 % der Patienten Fatigue auf, welche zum Teil auch durch die Myelom-bedingte Anämie ausgelöst wird. Des Weiteren leiden die Patienten häufig unter

Infekten (ca. 10 – 20 %), Gewichtsverlust (ca. 25 %) und weißen schäumendem Urin und einer Nierenfunktionsverschlechterung, die mit einem Serumkreatinin-Anstieg einhergeht [1].

### Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Zur Diagnose werden die Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* von 2014 verwendet (Abbildung 3-1). Zur eindeutigen Diagnose des Multiplen Myeloms gehören folgende Kriterien [1]:

- $\geq 10\%$  klonale Plasmazellen im Knochenmark
- Monoklonales Paraprotein (M-Protein) im Serum nachweisbar
- Monoklonales Paraprotein (M-Protein) im Urin nachweisbar
- Vorhandensein von Symptomen bzw. Organschäden

Diagnose	MGUS <sup>1</sup>	Schwelendes Myelom (smouldering myeloma)	Symptomatisches Multiples Myelom	Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
Kriterien					
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	$\geq 10 - 60\%$	$\geq 10\%$	$\geq 60\%$	< 10 %
	und	und / oder	und / oder	oder	und
Monoklonales Protein im Serum	< 30 g / l	$\geq 30\text{ g / l}$	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar	nicht obligat nachweisbar
	und	und / oder	und / oder	und	und
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h <sup>3</sup>	$\geq 500\text{ mg / 24 h}^3$	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar	nicht obligat nachweisbar
	und	und	und	und	und
Endorganschäden <sup>2</sup>	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
	und	und	und	und	und
	abnormaler freier Leichtketten-Quotient <sup>3</sup>			Singuläre Knochenmanifestation in MRT oder CT	$\geq 2 \times 10^9 / \text{l}$ klonale Plasmazellen im peripheren Blut
			abnormaler freier Leichtketten-Quotient >100 und betroffene Leichtkette $\geq 100\text{mg/L}$	und	und / oder
			oder	klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	> 20 % Plasmazellen im Differentialblutbild
			> 1 Herdbefund im MRT		

Abbildung 3-1: Diagnosekriterien der IMWG für Multiples Myelom (Quelle: DGHO 2018 [1])

CT: Computertomographie; MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; MRT: Magnetresonanztomographie

Wenn die sogenannten CRAB-Kriterien und bestimmte radiologische und serologische Parameter erfüllt sind (Tabelle 3-1), sollte eine Therapie begonnen werden. Die CRAB-

Kriterien umfassen Teile des klinischen Erscheinungsbildes des Multiplen Myeloms (*Myeloma defining events*) und berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenbeteiligung. Als besondere Biomarker werden des Weiteren der Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, freier Leichtketten und der fokalen Läsionen hinzugezogen [5].

Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie

Kriterium	Definition
<b>CRAB</b>	
Calcium elevation (Hyperkalzämie)	Calcium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Renal insufficiency (Niereninsuffizienz)	Kreatinin ≥ 2,0 mg/dl (> 173 µmol/l) oder GFR < 40 ml/min
Anemia (Anämie)	Hämoglobin < 10,0 g/l (< 6,21 mmol/l) oder ≥ 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Bone lesions (Knochenbeteiligung)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
<b>Myelom-definierende Biomarker (SLiM)</b>	
Knochenmarkinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene / nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT	> 1 fokale Läsion > 1cm in der MRT Bildgebung
MRT: Magnetresonanztomographie Quelle: [1, 5]	

Die frühere Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon wird heute nicht mehr verwendet. Stattdessen wird das *International Staging System* (ISS) verwendet, welches 2005 erstmalig durch die IMWG veröffentlicht wurde. Die ISS-Einteilung erfolgt in drei Stadien (I, II, III), allerdings nur noch aufgrund zweier, sehr einfach zu bestimmender Serumparameter: dem  $\beta$ 2-Mikroglobulin und dem Albumin.  $\beta$ 2-Mikroglobulin dient dabei als Surrogat für die Tumorlast, d.h. Anzahl der Myelomzellen, und ist ein wichtiger Prognosemarker. Albumin ist der Hauptproteinbestandteil des menschlichen Blutes. Im Jahr 2016 wurden in der *Revised-ISS* (R-ISS) auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen als weitere Parameter herangezogen. In der Studie ELOQUENT-3 wurde das zum Zeitpunkt des Studienbeginns aktuelle ISS verwendet.



Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach ISS und R-ISS

Stadium	Einteilung nach ISS	Einteilung nach R-ISS
I	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq$ 3,5 mg/l <u>und</u> Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq$ 3,5 mg/l <u>und</u> Albumin $\geq$ 3,5 g/dl <u>und</u> Zytogenetik Standardrisiko <u>und</u> LDH $\leq$ oberer Normwert
II	weder Stadium I noch Stadium III	weder Stadium I noch Stadium III
III	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l <u>und</u> Zytogenetik Hochrisiko <u>oder</u> LDH $>$ oberer Normwert

ISS: *International Staging System*; LDH: Laktatdehydrogenase; R-ISS: *Revised International Staging System*  
Quelle: [1, 6]

### Therapieziele und bestehende Therapieoptionen

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödlich verlaufende Erkrankung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens stellt eines der zentralen Therapieziele dar. Die rasche Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen sind ebenfalls elementare Behandlungsziele. In Zusammenhang damit steht eine bestmögliche, d.h. schnelle und lang andauernde Tumorremission. Dabei sollten unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie weitestgehend vermieden und die Lebensqualität bestmöglich erhalten werden [1].

In den letzten 15 Jahren wurde eine Vielzahl an Arzneimitteln zugelassen, die dazu beigetragen haben, die Überlebenszeit der Patienten deutlich zu steigern. Dennoch ist diese insbesondere für Patienten in Stadium II und III mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 62 % bzw. 40 % nach wie vor sehr ungünstig.

Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS

	ISS (2005)	R-ISS (2015)	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreies Überlebensrate (5 Jahre, %)
<b>Stadium I</b>	62	82	55
<b>Stadium II</b>	44	62	36
<b>Stadium III</b>	29	40	24

ISS: *International Staging System*; R-ISS: *Revised International Staging System*  
Quelle: [1]

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Grundlage der Zielpopulation bilden symptomatische, d. h. behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom. Gemäß dem Anwendungsgebiet von E-Pd handelt es sich dabei um Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur solche Patienten für die Behandlung in Frage kommen, die auch mit den Kombinationspartnern Pomalidomid und Dexamethason behandelt werden können. Die detaillierte Beschreibung der Größe und Zusammensetzung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

In den letzten Jahren wurden zur Behandlung des Multiplen Myeloms zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die das Überleben verlängern und die Krankheitsprogression hinauszögern. Die Mehrzahl dieser Arzneimittel wird als Zweifach- oder Dreifachkombination eingesetzt.

Die Behandlung in der 1. Therapielinie orientiert sich daran, ob der Patient für eine Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet ist. Kriterien dafür sind insbesondere das biologische Alter, gute Organfunktionen und das Fehlen von weiteren Komorbiditäten [1].

Die Zusammensetzung der Patientengruppe in der 2. Therapielinie ist meist noch heterogener und die Behandlungsoptionen richten sich auch nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. In dieser Therapielinie stehen gemäß der deutschen Leitlinie diverse Proteasom-Inhibitor-basierte (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason, Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason, Bortezomib + Dexamethason, Carfilzomib + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason) oder Immunmodulator-basierte Behandlungsoptionen (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason, Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason, Cyclophosphamid + Lenalidomid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason) zur Verfügung. Aufgrund der mit der Zeit entstehenden Refraktärität der Myelomzellen gegenüber der bereits eingesetzten Therapie ist im Fall eines Rezidivs ein Therapiewechsel zwingend angezeigt. Lediglich bei Patienten, die ein ausreichend

langes und tiefes Ansprechen auf ein Therapeutikum gezeigt haben, kann ein Wirkstoff aus der gleichen Substanzklasse für die nachfolgende Therapielinie gewählt werden [7].

Dadurch vermindert sich mit jeder weiteren Therapielinie die Anzahl der noch zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen. Zusätzlich zu den oben genannten Therapieregimen, die ab der zweiten Therapielinie zugelassen sind, kommen ab der dritten Therapielinie noch Pomalidomid + Dexamethason, Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason und die Daratumumab-Monotherapie hinzu. Des Weiteren werden in Einzelfällen auch klassische Zytostatika eingesetzt. Neben der Vortherapie hängt die Wahl der Wirkstoffe in den nächsten Therapielinien von vielen weiteren Parametern, wie z.B. Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand des Patienten, sowie unter der letzten Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen ab [7]. Zudem verkürzt sich in der Regel aufgrund aggressiver werdender maligner Plasmaklone mit jeder weiteren Therapielinie die Zeit bis zum nächsten Rezidiv, was die Problematik der Therapieoptionen nochmals potenziert (vgl. Abbildung 3-2).

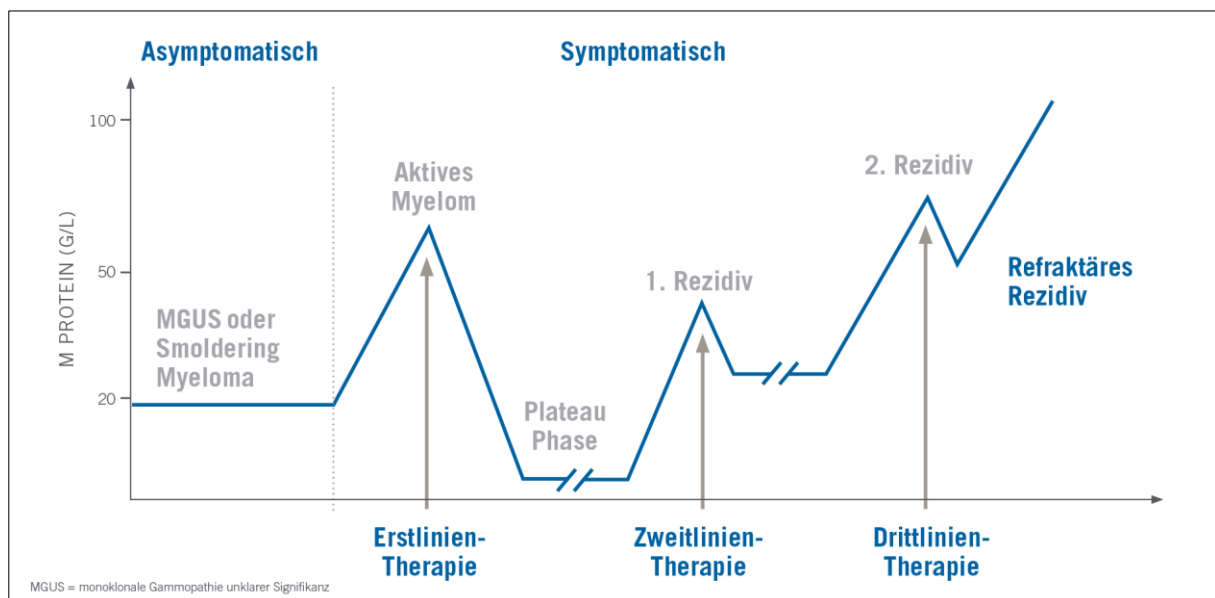


Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf im Multiplen Myelom (Quelle: eigene Darstellung)

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

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

Insbesondere für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits zwei Therapielinien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, durchlaufen haben, sind die weiteren Therapieoptionen sehr limitiert. Zum jetzigen Zeitpunkt sind explizit für die Drittlinientherapie die Behandlung mit einer Daratumumab-Monotherapie oder Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Des Weiteren kommen auch in dieser Therapielinie noch vereinzelt klassische Zytostatika zum Einsatz. Da Daratumumab und Bortezomib auch bereits in den vorherigen Linien eingesetzt werden können, ist der Bedarf an neuen therapeutischen Optionen insbesondere in den späteren Behandlungslinien zur Überwindung der Arzneimittelresistenz und der Verbesserung bzw. Stabilisierung der Situation der betroffenen Patienten sehr hoch. Diese neuen Behandlungsmöglichkeiten zeichnen sich idealerweise durch eine Verlängerung des Überlebens, dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem günstigen Toxizitätsprofil aus.

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason trägt dazu bei, den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf zu decken, und bietet insbesondere Patienten in den späteren Versorgungslinien eine neue Therapieoption.

### 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 Beschreibung der aktuellen epidemiologischen Kennzahlen für Deutschland wird die aktuelle Publikation des Robert Koch Instituts (RKI) aus dem Jahr 2017 herangezogen [4]. Die Daten zur Inzidenz und Prävalenz vor 2013 werden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI entnommen [8-11].

Die Auswertung des RKI für Deutschland umfasst alle Erkrankungen des „Plasmozytoms und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen“ mit der ICD-10-C90, die neben dem „Multiplen Myelom“ (C90.0) auch „Plasmazellenleukämie“ (C90.1), „Extramedulläres Plasmozytom“ (C90.2) und „Solitäres Plasmozytom“ (C90.3) einschließt. Dabei stellt der ICD-Code C90.0 (Multiples Myelom) innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 den weitaus größten prozentualen Anteil dar. Das IQWiG geht in der Nutzenbewertung zu Daratumumab (D-403) von 97,3 % aus [12]. Für die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms und zur Bestimmung der Zielpopulation von E-Pd werden deshalb näherungsweise die Kennzahlen des RKI zur ICD C90 verwendet.

Für das Jahr 2014 liegt die Inzidenz bei 6.510 Fällen. Seit dem Jahr 2009 ist ein kontinuierlicher Anstieg der Fallzahlen zu beobachten, sodass gemäß der Prognose des RKI für 2018 eine Inzidenz von 7.000 zu erwarten ist (Tabelle 3-4) [4]. Sowohl die rohen Raten als auch die Fallzahlen zeigen, dass die Erkrankungsraten bei Männern etwas höher sind als bei Frauen. Obwohl die Inzidenz in 2013 und 2014 im Vergleich zu den Vorjahren leicht zurückgegangen ist, geht das RKI insgesamt von einem Anstieg der Inzidenz aus.

Tabelle 3-4: Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 – 2014 und die Prognose für das Jahr 2018

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Prognose des RKI für 2018
<b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>							
weiblich	7,2	7,1	7,5	7,5	7,1	7,2	7,5
männlich	8,5	8,7	9,6	9,6	9,3	9,0	9,7
<b>Inzidenz, Fallzahlen</b>							
weiblich	2.987	2.941	3.099	3.083	2.940	2.960	3.100
männlich	3.420	3.484	3.753	3.758	3.670	3.550	3.900
Gesamt	6.407	6.425	6.852	6.841	6.610	<b>6.510</b>	7.000
Quelle: RKI für die Jahre 2009-2012 [10, 11] und für die Jahre ab 2013 [4]							

Das Risiko am Multiplen Myelom zu erkranken steigt in höherem Alter deutlich an. Wie in Abbildung 3-3 zu erkennen, sind Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten.

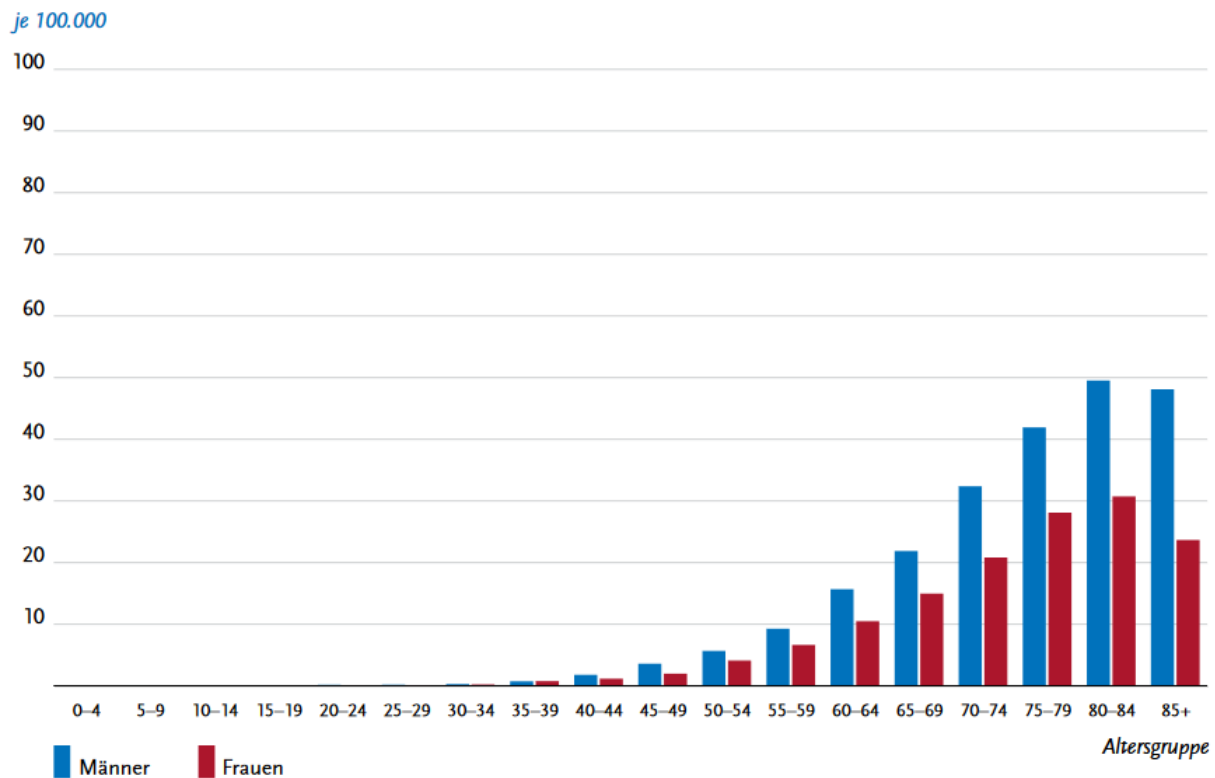


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate je 100.000 Einwohner des Multiplen Myeloms nach Geschlecht in Deutschland, 2013 – 2014 (Quelle: [4])

Während die absolute 5-Jahres-Überlebensrate noch bei 41 % bei Männern und Frauen liegt, wird die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Plasmozytom vom RKI für die Jahre 2013 – 2014 auf 21 % bei Männern und 24 % bei Frauen eingeschätzt (Abbildung 3-4) [4]. Die Krankheitsprognose ist somit trotz neuer Therapiealternativen nach wie vor ungünstig.

Bei der Interpretation der 5- und 10-Jahres-Überlebensrate muss gemäß den Angaben des RKI die Datengrundlage der Überlebensraten berücksichtigt werden. Da zur Berechnung der 10-Jahres-Überlebensrate deutlich kleinere Fallzahlen zugrunde liegen als zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate, weisen diese eine größere statistische Unsicherheit auf [4].

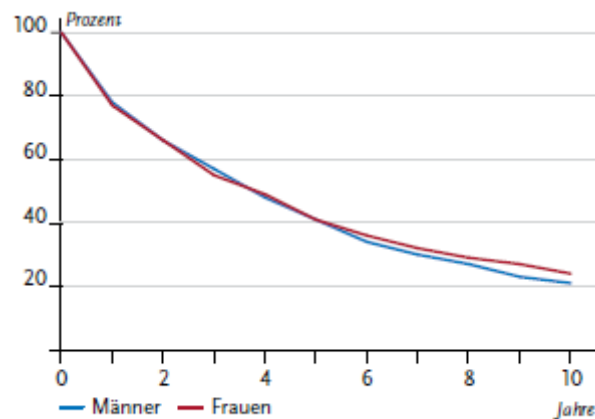


Abbildung 3-4: Absolute Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht in Deutschland (Plasmozytom), 2013 – 2014 (Quelle: [4])

Die 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms in Deutschland liegt gemäß RKI für das Jahr 2014 bei 20.278 [8]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor erstmals erkrankt sind. Die höhere Neuerkrankungsrate bei Männern schlägt sich ebenfalls in der etwas höheren 5-Jahres-Prävalenz nieder (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: 5-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 bis 2014

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>						
weiblich	21,4	21,6	21,9	22,2	22,3	22,2
männlich	24,8	25,4	26,3	27,1	28,0	27,9
<b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>						
weiblich	8.923	8.984	9.137	9.232	9.190	9.173
männlich	9.965	10.172	10.592	10.915	11.078	11.105
Gesamt	18.888	19.156	19.729	20.147	20.268	<b>20.278</b>
Quelle: RKI Krebsregisterdaten [8, 9]						

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

Ausgehend von dem zuvor für den Zeitraum 2009 – 2014 beschriebenen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz werden mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen prognostiziert. Dazu wird die mittlere jährliche

Steigerungsrate zwischen 2009 – 2014 berechnet und für die Jahre 2015 – 2023 fortgeschrieben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prognostizierte Inzidenz und Prävalenz des Plasmozytoms für die Jahre 2015 – 2023

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Steigerung</b>	<b>Inzidenz, prognostiziert</b>								
0,32 %	6.531	6.552	6.573	6.595	6.617	6.639	6.661	6.683	6.705
<b>Steigerung</b>	<b>5-Jahres-Prävalenz, prognostiziert</b>								
1,43 %	20.568	20.863	21.162	21.465	21.772	22.084	22.400	22.721	23.046
Quelle: eigene Berechnung									
$\text{Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2009-2014)} = \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2014}}{\text{Inzidenz 2009}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.510}{6.407}} - 1 = 1,0032 - 1 = 0,32 \%$									
$\text{Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2009-2014)} = \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2014}}{\text{Prävalenz 2009}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.278}{18.888}} - 1 = 1,0143 - 1 = 1,43 \%$									

Die jährliche Steigerungsrate der Inzidenz liegt aufgrund der leichten Schwankungen in den Jahren 2013 und 2014 im Gesamtbild bei 0,32 %. Die damit ermittelte Inzidenz für 2018 liegt mit 6.595 etwas unter der prognostizierten Inzidenz des RKI mit 7.000 [4]. Für das aktuelle Jahr 2019 liegt die Inzidenz bei näherungsweise 6.617 Patienten.

Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine jährliche Steigerungsrate von 1,43 % errechnet, aus der sich für das Jahr 2019 eine 5-Jahres-Prävalenz von 21.772 ergibt. Für die 5-Jahres-Prävalenz liegen keine Prognosen des RKI vor, die als Referenzwert verwendet werden könnten. Aufgrund der Plausibilität der Inzidenzschätzung kann jedoch auch bei der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz von einer hinreichend genauen Schätzung ausgegangen werden.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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](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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Elotuzumab	2.830	2.470

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

### **Vorgehen bei der Bestimmung der Zielpopulation**

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason „zur Behandlung des rezidivierten und refraktärem Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ [13]. Daraus ergeben sich folgende Anforderungen an die Zielpopulation von E-Pd:

- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom
- Patienten müssen mindestens 2 Vorbehandlungen erhalten haben, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor
- Progression unter der vorausgegangenen Therapie

Es liegen keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten Daten aus öffentlichen Quellen oder Publikationen vor, die diese spezifische Zielpopulation direkt abbilden. Bisher wurde jedoch in drei Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Multiples Myelom die Größe der Zielpopulation bestimmt, auf welche die oben genannten Anforderungen zutreffen [14-16]. Des Weiteren zeigen die Daten des RKI zur Inzidenz und Prävalenz, dass die Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom insgesamt steigt. Auf Grundlage dieser Informationsbasis werden zur Herleitung der Zielpopulation von E-Pd für das Jahr 2019 die aktuellen G-BA-Beschlüsse als Grundlage verwendet und eine entsprechende Steigerung angenommen. Da dem G-BA-Beschluss die Daten des RKI von 2011 zugrunde liegen und seitdem die Anzahl der erkrankten Patienten kontinuierlich gestiegen ist, ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von E-Pd ebenfalls angestiegen ist. Diese Steigerung in der Zielpopulation wird im Folgenden anhand der jährlichen Steigerungsrate der Prävalenz bestimmt.

### Aktueller Beschluss des G-BA

Laut dem aktuellsten Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung der Daratumumab-Monotherapie (2017-08-15-D-310), dem Beschluss zu Panobinostat (2015-10-01-D-180) und dem Beschluss zu Pomalidomid (2015-10-01-D-193) beläuft sich die Anzahl der GKV-Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, auf ca. 2.300 Patienten [14-16]. Hierbei beruft der G-BA sich in beiden Verfahren auf die Nutzenbewertung des IQWiG zu Pomalidomid vom 23.12.2015 [17].

### Anstieg der Prävalenz

Bei der Bestimmung der Zielpopulation in dem Nutzendossier zu Pomalidomid lagen zum damaligen Zeitpunkt (2015) die Daten des RKI zur Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahr 2011 vor. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, beziehen sich die aktuellen Angaben des RKI auf das Jahr 2014. Seit 2009 ist eine kontinuierliche Steigerung der Inzidenz und der Prävalenz zu verzeichnen, sodass davon auszugehen ist, dass auch die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gestiegen ist.

Da es sich bei der Zielpopulation von E-Pd um Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien handelt, ist für die Herleitung insbesondere der Anstieg der Prävalenz von Bedeutung. Zur Berechnung der jährlichen Steigerungsrate wurde zum einen ein möglichst langer Zeitraum (2009 – 2014) gewählt, zum anderen erfolgte eine Einschränkung auf diesen Zeitraum, um auch die Therapiefortschritte im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Aufgrund der in den letzten Jahren eingeführten, zahlreichen neuen Behandlungsmöglichkeiten im Anwendungsgebiet wird es nicht als sinnvoll erachtet, die Prävalenz vor dem Jahr 2009 zu berücksichtigen. Aktuellste Zahlen liegen für das Jahr 2014 vor, sodass eine Betrachtung nach 2014 nicht möglich ist. Wie bereits im vorherigen Abschnitt dargestellt, ist in dem Zeitraum von 2009 bis 2014 eine Steigerung der Prävalenz zu beobachten, aus der sich eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 1,43 % berechnen lässt:

Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2009-2014)

$$= \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2014}}{\text{Prävalenz 2009}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.278}{18.888}} - 1 = 1,0143 - 1 = 1,43 \%$$

Diese Steigerung in der Prävalenz lässt sich auf die Zielpopulation von E-Pd übertragen, da ein Anstieg der 5-Jahresprävalenz auch ein Hinweis auf eine erhöhte Anzahl an Patienten in den höheren Therapielinien darstellt. Diese Annahme ist mit Unsicherheiten behaftet, die sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen kann. Die in den letzten Jahren neu eingeführten Behandlungsoptionen könnten dazu führen, dass das Gesamtüberleben der Patienten verlängert wird und insgesamt mehr Patienten in den höheren Therapielinien behandelt werden. Für die Behandlung des Multiplen Myeloms könnte die aktuelle Entwicklung aber auch bedeuten, dass dieses Therapieregime erst später eingesetzt wird und somit die Größe der Zielpopulation abnimmt. Da diese Unsicherheiten in beide Richtungen bestehen, wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Steigerungsrate von 1,43 % einen adäquaten Mittelwert abbildet.

### Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2019

Bei der Herleitung der GKV-Patienten in dem oben genannten Pomalidomid-Verfahren sind neben der Prävalenz noch weitere Faktoren eingegangen wie beispielsweise der Anteil des Multiplen Myeloms an der Diagnosegruppe ICD-10-C90, der Anteil der Patienten mit nicht-behandlungsbedürftigem *smouldering* Multiplen Myelom und der Anteil der Patienten, die nicht mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor vorbehandelt wurden. Da es sich bei der Hochrechnung der vom G-BA festgelegten Patientenzahl um eine näherungsweise Schätzung handelt, welche die Gesamtpopulation bestimmt, müssen diese Einflussgrößen hier nicht vertieft diskutiert werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Größenordnung dieser Einflussfaktoren nicht geändert hat und somit deren Einfluss auf die Gesamtzahl konstant bleibt. Des Weiteren wird zur Berechnung des Anstiegs der Zielpopulation ebenfalls ein Zeitraum von 5 Jahren zugrunde gelegt, da die aktuellen Angaben des RKI sich auf das Jahr 2014 beziehen und es Ziel der Berechnung ist, die Patientenzahlen für 2019 zu ermitteln.

Die Anwendung der Steigerungsrate von 1,43 % auf die vom G-BA festgelegte Anzahl an GKV-Patienten wirkt sich wie folgt aus:

$$2.300 * 1,0143^5 = 2.470$$

Bei der Übertragung der jährlichen Steigerungsrate der Prävalenz auf die Anzahl der vom G-BA festgelegten GKV-Patienten, ergibt sich daraus eine Anzahl von 2.470 GKV-Patienten. Wie oben bereits beschrieben, ist diese Berechnung mit einigen Unsicherheiten behaftet, liefert aber dennoch eine realistische Abschätzung bezüglich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von E-Pd.

### Bestimmung der Zielpopulation für 2019

Nach der Statistik der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes lebten 82.792.351 Menschen im Jahr 2017 in der Bundesrepublik Deutschland [18]. Die Anzahl der GKV-Versicherten lag 2017 bei 72.229.000 Personen [19]. Daraus berechnet sich ein Anteil an GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung von 87,2 %. Wenn die Anzahl der GKV-Patienten bei 2.470 liegt, liegt somit die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt bei 2.833, also gerundet 2.830 Patienten.

#### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elotuzumab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	beträchtlich	2.470

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

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

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung erfolgt anhand von Leitlinien und medizinischen Fachartikeln.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz beruhen auf Daten des Krebsregisters des Robert Koch-Instituts (RKI). Diese wurden auf den Seiten des RKI und des Zentrums für Krebsregisterdaten recherchiert [4, 8-11].

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt anhand der aktuellen Beschlüsse des G-BA [15, 16] im Anwendungsgebiet und den RKI-Daten [4, 8-11].

### 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia - Multiples Myelom. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
2. Sturm I (2012): Plasmazellneoplasien. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt Hämatologie Onkologie 2 Auflage. München: Elsevier GmbH; 473-94.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2019): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision German Modification). ICD-10-GM Version 2019. [Zugriff: 20.06.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c81-c96.htm>.
4. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (2017): Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: [Zugriff: 18.03.2019]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile).
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. (2014): International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*; 15(12):e538-48.
6. Rajkumar SV (2016): Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*; 36:e418-e23.
7. Engelhardt M, Graziani G, Javorniczky R, Neubauer J, Köhler M, Herget G, et al. (2018): Therapie des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms. *Der Onkologe*; 24(8):613-24.
8. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz 2009 - 2014, Fallzahlen. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
9. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz 2009 - 2014, Rohe Rate. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
10. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: Inzidenz 2009 - 2014, Fallzahlen. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.

11. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: Inzidenz 2009 - 2014, Rohe Rate. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A18-66. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab-D-403.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf).
13. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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). [Zugriff: 24.06.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15\\_AM-RL\\_XII\\_Daratumumab\\_D-310\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Panobinostat\\_D-180\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_BAnz.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A15-42. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23\\_A15-42\\_Pomalidomid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
18. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2018): Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
19. Bundesministerium für Gesundheit (2019): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2019. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund\\_Maerz\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die Kombinationstherapie E-Pd ist zugelassen zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. In dem Beratungsgespräch vom 15. Februar 2019 hat der G-BA für Patienten in diesem Anwendungsgebiet folgende zVT festgelegt:

- Bortezomib + Dexamethason oder
- Lenalidomid + Dexamethason oder
- Pomalidomid + Dexamethason oder
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Dexamethason oder
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Der Zusatznutzen von E-Pd wird gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (im Weiteren: Pd) hergeleitet (vgl. Abschnitt 3.1.1).

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  <i>1. - 2. Zyklus</i> 1x 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1x 20 mg/kg an Tag 1 eines Zyklus	13 Zyklen	4          1
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 4 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines Zyklus	13 Zyklen	21



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Progression gezeigt haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  <i>1.-2. Zyklus</i> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus  Patienten ≤ 75 Jahre 28 mg      Patienten > 75 Jahre 8 mg  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> An Tag 1 eines Zyklus  Patienten ≤ 75 Jahre 28 mg      Patienten > 75 Jahre 8 mg  An den Tagen 8, 15 und 22 eines Zyklus  Patienten ≤ 75 Jahre 40 mg      Patienten > 75 Jahre 20 mg	13 Zyklen	4
		4		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>				
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die	Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  1x 1,3 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines Zyklus	4 - 8 Zyklen	4
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  1x 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines Zyklus	4 - 8 Zyklen	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	13 Zyklen	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1. - 4. Zyklus</i> 1x 40 mg an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines Zyklus  <i>Ab dem 5. Zyklus:</i> 1x 40 mg an den Tagen 1 - 4 eines Zyklus	13 Zyklen	12  4
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 4 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines Zyklus	13 Zyklen	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus	13 Zyklen	4
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1. - 2. Zyklus</i> 1x 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1x 10 mg/kg an Tag 1 und 15 eines Zyklus	13 Zyklen	4
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus		21
Dexamethason		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)		13 Zyklen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
(Dexamethason TAD®) Tablette		1. - 2. Zyklus 1x 28 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus  Ab dem 3. Zyklus 1x 28 mg an Tag 1 und 15 eines Zyklus 1x 40 mg an Tag 8 und 22 eines Zyklus		4  4
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1. - 12. Zyklus Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines Zyklus <ul style="list-style-type: none"><li>Im 1. Zyklus 20 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2</li><li>Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen 27 mg/m<sup>2</sup> je Behandlungstag</li></ul> Ab dem 13. Zyklus 1x 27 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 2, 15 und 16 eines Zyklus	13 Zyklen	6  4
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	13 Zyklen	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus	13 Zyklen	4
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines Zyklus <ul style="list-style-type: none"><li>Im 1. Zyklus 20 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2</li></ul>	13 Zyklen	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Therapien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen 56 mg/m<sup>2</sup> je Behandlungstag</li> </ul>		
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines Zyklus	13 Zyklen	8
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 16 mg/kg <i>Erstes Behandlungsjahr</i> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen  <i>Folgejahre</i> 1x alle 4 Wochen	23 Zyklen	1
Lenalidomid (Revlimid <sup>®</sup> ) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	13 Zyklen	21
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus	13 Zyklen	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (21-Tage-Zyklus) 1x 16 mg/kg <i>Erstes Behandlungsjahr</i> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <i>Folgejahre</i> 1x alle 4 Wochen	21 Zyklen	1
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		Zyklisch: (21-Tage-Zyklus) <i>Erstes Behandlungsjahr</i> 1x 1,3 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines Zyklus für insgesamt 8 Zyklen <i>Folgejahre</i> -	8 Zyklen	4
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (21-Tage-Zyklus) <i>Erstes Behandlungsjahr</i> 1x 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der Bortezomib-Zyklen <i>Folgejahre</i> -	8 Zyklen	8
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.				

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

### Dosierungsschema von Dexamethason: Angaben zu Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch bzw. Dosierungsschema von Dexamethason richten sich bei den Kombinationstherapien jeweils nach der Fachinformation

des primär genannten Kombinationspartners (im Folgenden sind dies: Elotuzumab, Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, Daratumumab) [1-6]. Da die Fachinformationen von Dexamethason die nachfolgenden Kombinationstherapien nicht abbilden, werden die dortigen Angaben nicht herangezogen. Dieses Vorgehen folgt u.a. dem Verfahren zu Pomalidomid (D-193) [7].

### Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben [1].

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation zu Elotuzumab [1]. Dementsprechend richtet sich sowohl die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Empliciti®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden [1]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Zyklus	Zyklus 1 & 2 (28-tägig)				Zyklus 3+ (28-tägig)			
Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22
<b>Prämedikation</b>	✓	✓	✓	✓	✓			
<b>Empliciti (mg/kg) intravenös</b>	10	10	10	10	20			
<b>Pomalidomid (4 mg) oral</b>	Tag 1 - 21				Tag 1 - 21			
<b>Dexamethason (mg) oral ≤ 75 Jahre</b>	28	28	28	28	28	40	40	40
<b>Dexamethason (mg) oral &gt; 75 Jahre</b>	8	8	8	8	8	20	20	20
<b>Zyklustag</b>	1	8	15	22	1	8	15	22

Quelle: Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) [1]

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-10 wird Elotuzumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in den ersten beiden Zyklen verabreicht. Ab dem 3. Zyklus erfolgt die Gabe lediglich an Tag 1 eines Zyklus

in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht. Folglich ergeben sich insgesamt 19 Behandlungstage im ersten Therapiejahr. In den Folgejahren errechnen sich 13 Behandlungstage.

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Hieraus ergeben sich insgesamt 273 Behandlungstage pro Jahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral für Patienten  $\leq 75$  Jahre und in einer Dosierung von 8 mg oral für Patienten  $> 75$  Jahre an den Tagen gegeben, an denen Elotuzumab verabreicht wird. Die Gabe erfolgt somit, wie oben beschrieben, im ersten Therapiejahr an 19 Behandlungstagen und in den Folgejahren an 13 Behandlungstagen. Ab dem 3. Zyklus wird Dexamethason an den Tagen 8, 15 und 22, an denen in diesen Zyklen keine Elotuzumab-Gabe erfolgt, in einer Dosierung von 40 mg oral für Patienten  $\leq 75$  Jahre und für Patienten  $> 75$  Jahre in einer Dosierung von 20 mg oral gegeben. Hieraus folgen im ersten Jahr weitere 33 Behandlungstage und in den Folgejahren weitere 39 Behandlungstage für Dexamethason. Insgesamt ergeben sich für Dexamethason sowohl im ersten als auch im zweiten Jahr 52 Behandlungstage.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason***

Die Dauer der Anwendung von Bortezomib und Dexamethason richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Bortezomib [2].

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tage-Zyklen für zunächst 4 Behandlungszyklen. Hierbei wird Bortezomib als intravenöse oder subkutane Injektion mit einer empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet. Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht. Laut Fachinformation kann die Anwendung von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason auf maximal 8 Zyklen ausgeweitet werden: *„Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten.“* Die Therapiedauer ist folglich begrenzt.

Aufgrund des dargestellten Therapieschemas ergibt sich eine Spanne für die Behandlungsdauer von 4 bis 8 Zyklen. Hieraus errechnen sich für Bortezomib 16 bis 32 Behandlungstage und für Dexamethason 32 bis 64 Behandlungstage.

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

Die Dauer der Anwendung von Lenalidomid und Dexamethason richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Lenalidomid [3].

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird eine Dauertherapie ange-

nommen und die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28-tägigen Zyklus für die ersten 4 Zyklen. Ab dem 5. Zyklus erfolgt die Gabe an den Tagen 1 bis 4 eines Zyklus.

Aufgrund des dargestellten Therapieschemas ergeben sich für Lenalidomid 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason im ersten Therapiejahr 84 Behandlungstage sowie in den folgenden Jahren 52 Behandlungstage.

#### ***Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason***

Die Dauer der Anwendung von Pomalidomid und Dexamethason richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Pomalidomid [4].

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll im Falle einer Krankheitsprogression abgebrochen werden [4]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Hieraus ergeben sich insgesamt 273 Behandlungstage pro Jahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines sich wiederholenden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Hieraus folgen 52 Behandlungstage pro Jahr.

#### ***Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben [1].

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation zu Elotuzumab [1]. Dementsprechend richtet sich die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Elotuzumab sowie von Lenalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Empliciti®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden [1]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche



Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Quelle: Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) [1]

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-13 wird Elotuzumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in den ersten beiden Zyklen verabreicht. Ab dem 3. Zyklus erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15 eines Zyklus. Folglich ergeben sich insgesamt 30 Behandlungstage im ersten Therapiejahr. In den Folgejahren errechnen sich 26 Behandlungstage.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Hieraus ergeben sich insgesamt 273 Behandlungstage pro Jahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Tagen gegeben, an welchen Elotuzumab verabreicht wird. Die Gabe erfolgt somit, wie oben beschrieben, im ersten Therapiejahr an 30 Behandlungstagen und in den Folgejahren an 26 Behandlungstagen. Ab dem 3. Zyklus wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg oral auch an den Tagen 8 und 22, an denen in diesen Zyklen keine Elotuzumab-Gabe erfolgt, gegeben. Hieraus folgen im ersten Behandlungsjahr weitere 22 Behandlungstage und in den Folgejahren weitere 26 Behandlungstage. Insgesamt ergeben sich für Dexamethason 52 Behandlungstage pro Jahr.

### ***Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation zu Carfilzomib [5]. Dementsprechend richtet sich die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Carfilzomib sowie von Lenalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Kyprolis®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt werden [5]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl

an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Dosierungsschema von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

	Zyklus 1										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tag 23-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Dexamethason (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg täglich									-	-
	Zyklen 2-12										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tag 23-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Dexamethason (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg täglich									-	-
	Ab Zyklus 13										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tag 23-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
<b>Dexamethason (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg täglich									-	-
Quelle: Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) [5]											

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-12 wird Carfilzomib intravenös jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) verabreicht. Es folgt eine 12-tägige Pause (Tage 17 bis 28). Die körperoberflächenabhängige Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> wird im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 2 angewendet. Wird diese Dosis toleriert, erfolgt eine Erhöhung der Dosis auf 27 mg/m<sup>2</sup> ab Tag 8. Ab dem 13. Zyklus entfällt die Gabe von Carfilzomib an den Tagen 8 und 9. Hieraus ergeben sich im ersten Therapiejahr 76 Behandlungstage und in den Folgejahren 52 Behandlungstage.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Hieraus ergeben sich insgesamt 273 Behandlungstage pro Jahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg intravenös oder oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus angewendet. Hieraus ergeben sich insgesamt 52 Behandlungstage pro Jahr.

#### ***Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason***

Die Dauer der Anwendung von Carfilzomib und Dexamethason richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Carfilzomib [5].

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt werden [5]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Carfilzomib wird intravenös jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) verabreicht. Es folgt eine 12-tägige Pause (Tage 17 bis 28). Die körperoberflächenabhängige Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> wird im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 2 angewendet. Wird diese Dosis toleriert, erfolgt eine Erhöhung der Dosis auf 56 mg/m<sup>2</sup> ab Tag 8. Hieraus ergeben sich im ersten Therapiejahr 2 Behandlungstage mit 20 mg/m<sup>2</sup> und 76 Behandlungstage mit 56 mg/m<sup>2</sup>. In allen Folgejahren ergeben sich 78 Behandlungstage mit 56 mg/m<sup>2</sup>.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg intravenös oder oral an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines jeden 28-Tage-Zyklus angewendet. Hieraus ergeben sich insgesamt 104 Behandlungstage pro Jahr.

#### ***Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation zu Daratumumab [6]. Dementsprechend richtet sich die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Daratumumab sowie von Lenalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Darzalex®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgeführt werden [6]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Daratumumab wird intravenös in einer Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht verabreicht. In den Wochen 1 bis 8 der Therapie erfolgt eine wöchentliche Gabe (insgesamt 8 Dosen), in den Wochen 9 bis 24 eine Gabe alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen) und ab Woche 25 eine Gabe alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression. Im ersten Therapiejahr ergeben sich folglich 23 Behandlungstage. In den Folgejahren errechnen sich entsprechend 13 Behandlungstage.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Hieraus ergeben sich insgesamt 273 Behandlungstage pro Jahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus angewendet. Unter Berücksichtigung der erforderlichen Prämedikation mit Dexamethason ergeben sich hieraus im ersten Behandlungsjahr 29 Behandlungstage. In den Folgejahren errechnen sich 39 Behandlungstage.

### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation zu Daratumumab [6]. Dementsprechend richtet sich die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Daratumumab sowie von Bortezomib und Dexamethason nach der Fachinformation von Darzalex®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgeführt werden [6]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Daratumumab wird intravenös in einer Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht verabreicht. In den Wochen 1 bis 9 der Therapie erfolgt eine wöchentliche Gabe (insgesamt 9 Dosen), in den Wochen 10 bis 24 eine Gabe alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen) und ab Woche 25 eine Gabe alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression. Im ersten Therapiejahr ergeben sich folglich 21 Behandlungstage. In den Folgejahren errechnen sich entsprechend 13 Behandlungstage.

Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion mit einer empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 3-Wochen-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen angewendet. Hieraus ergeben sich insgesamt 32 Behandlungstage.

Die Gabe von Dexamethason erfolgt oral in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 8 Bortezomib-Zyklen. Unter Berücksichtigung der erforderlichen Prämedikation mit Dexamethason ergeben sich hieraus 53 Behandlungstage.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: 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) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>			
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1. - 2. Zyklus</i> 1x 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1x 20 mg/kg an Tag 1 eines Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 4 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1.-2. Zyklus</i> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus  Patienten ≤ 75 Jahre 28 mg      Patienten > 75 Jahre 8 mg  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> An Tag 1 eines Zyklus  Patienten ≤ 75 Jahre 28 mg      Patienten > 75 Jahre 8 mg  An den Tagen 8, 15 und 22 eines Zyklus  Patienten ≤ 75 Jahre 40 mg      Patienten > 75 Jahre 20 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 (28 mg/8 mg) 33 (40 mg/20 mg)  <u>Folgejahre:</u> 13 (28 mg/8 mg) 39 (40 mg/20 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>			
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  1x 1,3 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines Zyklus	16 – 32
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  1x 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines Zyklus	32 - 64
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  <i>1. - 4. Zyklus</i>  1x 40 mg an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines Zyklus  <i>Ab dem 5. Zyklus:</i>  1x 40 mg an den Tagen 1 - 4 eines Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84  <u>Folgejahre:</u> 52
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>			
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 4 mg täglich an den Tagen 1 - 21 eines Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1. - 2. Zyklus</i> 1x 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1x 10 mg/kg an Tag 1 und 15 eines Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1. - 2. Zyklus</i> 1x 28 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1x 28 mg an Tag 1 und 15 eines Zyklus 1x 40 mg an Tag 8 und 22 eines Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) <i>1. - 12. Zyklus</i> Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines Zyklus <ul style="list-style-type: none"> <li>Im 1. Zyklus 20 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2</li> <li>Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen 27 mg/m<sup>2</sup> je Behandlungstag</li> </ul> <i>Ab dem 13. Zyklus</i> 1x 27 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 2, 15 und 16 eines Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76  <u>Folgejahre:</u> 52
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus) 1x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus	52



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>			
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines Zyklus <ul style="list-style-type: none"> <li>Im 1. Zyklus 20 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2</li> <li>Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen 56 mg/m<sup>2</sup> je Behandlungstag</li> </ul>	78
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines Zyklus	104
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 16 mg/kg  <i>Erstes Behandlungsjahr</i> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen  <i>Folgejahre</i> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 25 mg an den Tagen 1-21 eines Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (28-Tage-Zyklus)  1x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29  <u>Folgejahre:</u> 39
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>			
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  1x 16 mg/kg  <i>Erstes Behandlungsjahr</i> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen  <i>Folgejahre</i> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  <i>Erstes Behandlungsjahr</i> 1x 1,3 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines Zyklus für insgesamt 8 Zyklen  <i>Folgejahre</i> -	32
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklisch: (21-Tage-Zyklus)  <i>Erstes Behandlungsjahr</i> 1x 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der Bortezomib-Zyklen  <i>Folgejahre</i> -	53

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<p>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.</p> <p>a: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor,	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13	<i>1.- 2. Zyklus</i> 770 mg (10 mg/kg KG * 77 kg)  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1540 mg (20 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>1.-2. Zyklus</i> 6.160 mg (≙ 16 Durchstechflaschen à 400 mg) <sup>b</sup>  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 16.940 mg (≙ 44 Durchstechflaschen à 400 mg) <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben			<u>Folgejahre:</u> 20.020 mg ( $\pm$ 52 Durchstechflaschen à 400 mg) <sup>b</sup>
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		273	4 mg	1.092 mg ( $\pm$ 273 Hartkapseln à 4 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 (8 mg/28 mg) 33 (20 mg/40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 13 (8 mg/28 mg) 39 (20 mg/40 mg)	<i>Patienten <math>\leq</math> 75 Jahre:</i> 28 mg 40 mg  <i>Patienten <math>&gt;</math> 75 Jahre:</i> 8 mg 20 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten <math>\leq</math> 75 Jahre:</i> 532 mg ( $\pm$ 9,5 Tabletten à 40 mg und 19 Tabletten à 8 mg) 1.320 mg ( $\pm$ 33 Tabletten à 40 mg)  <i>Patienten <math>&gt;</math> 75 Jahre:</i> 152 mg ( $\pm$ 19 Tabletten à 8 mg) 660 mg ( $\pm$ 16,5 Tabletten à 40 mg)  <u>Folgejahre:</u> <i>Patienten <math>\leq</math> 75 Jahre:</i> 364 mg ( $\pm$ 6,5 Tabletten à 40 mg und 13 Tabletten à 8 mg) 1.560 mg ( $\pm$ 39 Tabletten à 40 mg)  <i>Patienten <math>&gt;</math> 75 Jahre:</i> 104 mg ( $\pm$ 13 Tabletten à 8 mg) 780 mg ( $\pm$ 19,5 Tabletten à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>				
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die	16 – 32	2,47 mg (1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF * 1,9 m <sup>2</sup> ) für 4 bis 8 Zyklen	39,52 mg - 79,04 mg (≙ 16 - 32 Durchstechflaschen à 3,5 mg) <sup>b</sup>
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	32 - 64	20 mg für 4 bis 8 Zyklen	640 mg - 1.280 mg (≙ 32 Tabletten à 20 mg – 32 Tabletten à 40 mg)
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die	273	25 mg	6.825 mg (≙ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84  <u>Folgejahre:</u> 52	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.360 mg (≙ 84 Tabletten à 40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg (≙ 52 Tabletten à 40 mg)
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die	273	4 mg	1.092 mg (≙ 273 Hartkapseln à 4 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	52	40 mg	2.080 mg (≙ 52 Tabletten à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u> 26	770 mg (10 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.100 mg (≙ 60 Durchstechflaschen à 400 mg) <sup>b</sup>  <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg (≙ 52 Durchstechflaschen à 400 mg) <sup>b</sup>
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		273	25 mg	6.825 mg (≙ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 26	28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 840 mg (≙ 15 Tabletten à 40 mg und 30 Tabletten à 8 mg)  880 mg (≙ 22 Tabletten à 40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 728 mg (≙ 13 Tabletten à 40 mg und 26 Tabletten à 8 mg)  1.040 mg (≙ 26 Tabletten à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76	38 mg (20 mg/m <sup>2</sup> KOF * 1,9 m <sup>2</sup> )	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg (≙ jeweils 2 Durchstechflaschen à 30 mg und 10 mg) <sup>b</sup>  <i>Ab Tag 8:</i> 3.796,2 mg (≙ 74 Durchstechflaschen à 60 mg) <sup>b</sup>
		<u>Folgejahre:</u> 52	<i>Ab Tag 8:</i> 51,3 mg (27 mg/m <sup>2</sup> KOF * 1,9 m <sup>2</sup> )	<u>Folgejahre:</u> 2.667,6 mg (≙ 52 Durchstechflaschen à 60 mg) <sup>b</sup>
		273	25 mg	6.825 mg (≙ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		52	40 mg	2.080 mg (≙ 52 Tabletten à 40 mg)
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	78	38 mg (20 mg/m <sup>2</sup> KOF * 1,9 m <sup>2</sup> )  <i>Ab Tag 8:</i> 106,4 mg (56 mg/m <sup>2</sup> KOF * 1,9 m <sup>2</sup> )	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg (≙ jeweils 2 Durchstechflaschen à 30 mg und 10 mg) <sup>b</sup>  <i>Ab Tag 8:</i> 8.086,4 mg (≙ jeweils 76 Durchstechflaschen à 60 mg und 30 mg zzgl. 152 Durchstechflaschen à 10 mg) <sup>b</sup>  <u>Folgejahre:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				8.299,2 mg ( $\cong$ jeweils 78 Durchstechflaschen à 60 mg und 30 mg zzgl. 156 Durchstechflaschen à 10 mg) <sup>b</sup>
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette		104	20 mg	2.080 mg ( $\cong$ 52 Tabletten à 40 mg)
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.336 mg ( $\cong$ 69 Durchstechflaschen à 400 mg und 23 Durchstechflaschen à 100 mg) <sup>b</sup>
<u>Folgejahre:</u> 13		<u>Folgejahre:</u> 16.016 mg ( $\cong$ 39 Durchstechflaschen à 400 mg und 13 Durchstechflaschen à 100 mg) <sup>b</sup>		
Lenalidomid (Revlimid <sup>®</sup> ) Hartkapsel		273	25 mg	6.825 mg ( $\cong$ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.160 mg ( $\cong$ 29 Tabletten à 40 mg)
		<u>Folgejahre:</u> 39		<u>Folgejahre:</u> 1.560 mg ( $\cong$ 39 Tabletten à 40 mg)



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13	1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 25.872 mg ( $\approx$ 63 Durchstechflaschen à 400 mg und 21 Durchstechflaschen à 100 mg) <sup>b</sup>  <u>Folgejahre:</u> 16.016 mg ( $\approx$ 39 Durchstechflaschen à 400 mg und 13 Durchstechflaschen à 100 mg) <sup>b</sup>
Bortezomib (Velcade <sup>®</sup> ) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		32	2,47 mg (1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF * 1,9 m <sup>2</sup> )	79,04 mg ( $\approx$ 32 Durchstechflaschen à 3,5 mg) <sup>b</sup>
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette		53	20 mg	1.060 mg ( $\approx$ 26,5 Tabletten à 40 mg)
<p>a: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.</p> <p>b: Die Angaben inkludieren Verwurf.</p> <p>KG: Körpergewicht KOF: Körperoberfläche</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-14 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten

Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1-6]. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2019) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichts oder der Körperoberfläche erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt [8]. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wird gemäß der Formel von Du Bois & Du Bois [9] eine durchschnittliche KOF von 1,9 m<sup>2</sup> berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} * \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} * 0,007184$$

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [10, 11].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Tabletten-/Kapselanzahl bzw. Anzahl an Durchstechflaschen angegeben.

Des Weiteren wird bei der Ermittlung der wirtschaftlichsten Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, die Teilbarkeit von Tabletten berücksichtigt, sofern diese gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden können.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Elotuzumab entnommen [1].

Demnach wird Elotuzumab mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes und die damit benötigte Anzahl an Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Gemäß den Angaben der Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> wird für Elotuzumab in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht in den ersten beiden Zyklen der Therapie empfohlen. Ab dem dritten Zyklus wird die Dosis auf 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Dies entspricht 770 mg bzw. 1.540 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 6.160 mg (entspricht 16 Durchstechflaschen Empliciti<sup>®</sup> à 400 mg) in den ersten beiden Zyklen.<sup>1</sup> Ab dem

---

<sup>1</sup> 1.+2. Zyklus: 8 Behandlungstage \* 770 mg (10 mg/kg KG \* 77 kg) = 6.160 mg

dritten Zyklus im ersten Behandlungsjahr beträgt der Durchschnittsverbrauch 16.940 mg (entspricht 44 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg).<sup>2</sup> In den Folgejahren ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.020 mg (entspricht 52 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg).<sup>3</sup>

Empliciti® ist in zwei Dosierungen auf dem Markt verfügbar: Je eine Durchstechflasche mit 300 mg und 400 mg. Da laut Fachinformation die Durchstechflasche nach der Zubereitung unverzüglich verwendet werden sollte und die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung höchstens für 24 Stunden belegt ist, wird Verwurf berücksichtigt. Um den Verwurf – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der jeweiligen Auswahl – möglichst gering zu halten, wird für die Berechnungen des Verbrauchs die Durchstechflasche mit 400 mg verwendet. Folglich werden bspw. 2 Durchstechflaschen pro Behandlungstag und Patient bei einem Verbrauch von 770 mg benötigt. Die in Tabelle 3-14 vorgenommene Berechnung folgt somit der Spruchpraxis des G-BA, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [10, 11].

Die empfohlene Dosis Pomalidomid beträgt laut Fachinformation von Empliciti® 4 mg oral einmal täglich je Behandlungstag [1]. Bei einer Gabe an 273 Behandlungstagen pro Jahr, ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.092 mg sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren.<sup>4</sup> Dies entspricht 273 Hartkapseln Imnovid® à 4 mg pro Jahr.<sup>5</sup>

Bei der Berechnung des Verbrauchs von Dexamethason ist zu berücksichtigen, dass eine Teilbarkeit der 40 mg Dexamethason-Tabletten vorliegt. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – bevorzugt in Ansatz gebracht werden [12].

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral für Patienten  $\leq 75$  Jahre und in einer Dosierung von 8 mg oral für Patienten  $> 75$  Jahre einmal täglich verabreicht, wenn eine Gabe mit Elotuzumab erfolgt:

- *Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr*  
Patienten  $\leq 75$  Jahre: 532 mg (entspricht jeweils 9,5 Tabletten à 40 mg und 19 Tabletten à 8 mg)  
Patienten  $> 75$  Jahre: 152 mg (entspricht 19 Tabletten à 8 mg)

---

2 Durchstechflaschen à 400 mg pro Behandlungstag \* 8 Behandlungstage = 16 Durchstechflaschen

<sup>2</sup> Ab Zyklus 3: 11 Behandlungstage \* 1540 mg (20 mg/kg KG \* 77 kg) = 16.940 mg

4 Durchstechflaschen à 400 mg pro Behandlungstag \* 11 Behandlungstage = 44 Durchstechflaschen

<sup>3</sup> 13 Behandlungstage \* 1540 mg (20 mg/kg KG \* 77 kg) = 20.020 mg

4 Durchstechflaschen à 400 mg pro Behandlungstag \* 13 Behandlungstage = 52 Durchstechflaschen

<sup>4</sup> 4 mg \* 273 Behandlungstage = 1.092 mg

Die nachfolgenden Berechnungen dieser Art folgen dem obigen Schema.

<sup>5</sup> 1.092 mg / 4 mg pro Hartkapsel = 273 Hartkapseln

Die nachfolgenden Berechnungen dieser Art folgen dem obigen Schema.

- *Durchschnittsverbrauch in den Folgejahren*  
 Patienten  $\leq$  75 Jahre: 364 mg (entspricht jeweils 6,5 Tabletten à 40 mg und 13 Tabletten à 8 mg)  
 Patienten  $>$  75 Jahre: 104 mg (entspricht 13 Tabletten à 8 mg)

Zusätzlich wird Dexamethason oral in einer Dosis von 40 mg für Patienten  $\leq$  75 Jahre und in einer Dosis von 20 mg für Patienten  $>$  75 Jahre gegeben, sofern an dem betreffenden Behandlungstag keine Gabe von Elotuzumab erfolgt:

- *Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr*  
 Patienten  $\leq$  75 Jahre: 1.320 mg (entspricht 33 Tabletten à 40 mg)  
 Patienten  $>$  75 Jahre: 660 mg (entspricht 16,5 Tabletten à 40 mg)
- *Durchschnittsverbrauch in den Folgejahren*  
 Patienten  $\leq$  75 Jahre: 1.560 mg (entspricht 39 Tabletten à 40 mg)  
 Patienten  $>$  75 Jahre: 780 mg (entspricht 19,5 Tabletten à 40 mg)

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Pomalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Bortezomib entnommen [2].

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. Die empfohlene Dosis beträgt 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Dies entspricht 2,47 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für 4 bis 8 Zyklen von 39,52 mg bis 79,04 mg.<sup>6</sup> Dies entspricht 16 bis 32 Durchstechflaschen Velcade® à 3,5 mg.

Die empfohlene Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib beträgt 20 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Hieraus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für 4 bis 8 Zyklen (16 - 32 Behandlungstage) von 640 mg bis 1.280 mg. Dies entspricht 32 Tabletten à 20 mg bis 32 Tabletten à 40 mg. Für die obere Verbrauchsspanne werden aufgrund der Teilbarkeit – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – die 40 mg-Tabletten in Ansatz gebracht. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason verwendet werden [12].

<sup>6</sup> 16 - 32 Behandlungstage \* 2,47 mg (1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 39,52 mg – 79,04 mg

1 Durchstechflasche à 3,5 mg pro Behandlungstag \* 16 - 32 Behandlungstage = 16 - 32 Durchstechflaschen

***Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Lenalidomid entnommen [3].

Die empfohlene Dosierung von Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg, was 273 Hartkapseln Revlimid® à 25 mg entspricht.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg oral verabreicht. Der Durchschnittsverbrauch beträgt 3.360 mg im ersten Behandlungsjahr und 2.080 mg in den Folgejahren. Dies entspricht 84 Tabletten bzw. 52 Tabletten à 40 mg.

***Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Pomalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Pomalidomid entnommen [4].

Die empfohlene Dosierung von Pomalidomid beträgt 4 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.092 mg, was 273 Hartkapseln Imnovid® à 4 mg pro Jahr entspricht.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg oral verabreicht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 2.080 mg. Dies entspricht 52 Tabletten à 40 mg.

***Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Elotuzumab entnommen [1].

Elotuzumab wird mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes und die damit benötigte Anzahl an Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Gemäß den Angaben der Fachinformation von Empliciti® wird für Elotuzumab in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Dies entspricht 770 mg pro Behandlungstag unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 23.100 mg im ersten Behandlungsjahr (entspricht 60 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg).<sup>7</sup> In den Folgejahren ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.020 mg (entspricht 52 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg).<sup>8</sup>

---

<sup>7</sup> 30 Behandlungstage \* 770 mg (10 mg/kg KG \* 77 kg) = 23.100 mg

2 Durchstechflaschen à 400 mg pro Behandlungstag \* 30 Behandlungstage = 60 Durchstechflaschen

<sup>8</sup> 26 Behandlungstage \* 770 mg (10 mg/kg KG \* 77 kg) = 20.020 mg

2 Durchstechflaschen à 400 mg pro Behandlungstag \* 26 Behandlungstage = 52 Durchstechflaschen

Die empfohlene Dosierung von Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg, was 273 Hartkapseln Revlimid® à 25 mg entspricht.

Bei der Berechnung des Verbrauchs von Dexamethason ist zu berücksichtigen, dass eine Teilbarkeit der 40 mg Dexamethason-Tabletten vorliegt. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – bevorzugt in Ansatz gebracht werden [12].

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an zwei Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht. Hieraus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 840 mg im ersten Behandlungsjahr und 728 mg in den Folgejahren. Dies entspricht jeweils 15 bzw. 13 Tabletten à 40 mg und 30 bzw. 26 Tabletten à 8 mg. Zusätzlich werden ab dem 3. Zyklus an zwei weiteren Tagen pro Zyklus 40 mg Dexamethason oral gegeben. Der Durchschnittsverbrauch beträgt 880 mg im ersten Behandlungsjahr und 1.040 mg in den Folgejahren. Dies entspricht 22 bzw. 26 Tabletten à 40 mg.

### ***Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Carfilzomib entnommen [5].

Die Behandlung mit Carfilzomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse Injektion. Die empfohlene Initialdosis beträgt 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Ab Tag 8 wird die Dosierung auf 27 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erhöht. Dies entspricht einem Verbrauch von 38 mg bzw. 51,3 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich in der initialen Therapiephase ein Durchschnittsverbrauch von 76 mg (entspricht jeweils 2 Durchstechflaschen Kyprolis® à 30 mg und 10 mg).<sup>9</sup> Ab Tag 8 beträgt der Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr 3.796,2 mg (entspricht 74 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg).<sup>10</sup> In den Folgejahren errechnet sich ein Durchschnittsverbrauch von 2.667,6 mg (entspricht 52 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg).<sup>11</sup>

Die empfohlene Dosierung von Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg, was 273 Hartkapseln Revlimid® à 25 mg entspricht.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg oral verabreicht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 2.080 mg. Dies entspricht 52 Tabletten à 40 mg.

---

<sup>9</sup> 2 Behandlungstage \* 38 mg (20 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 76 mg

Jeweils 1 Durchstechflasche à 30 mg und 10 mg pro Behandlungstag \* 2 Behandlungstage = 2 Durchstechflaschen

<sup>10</sup> 74 Behandlungstage \* 106,4 mg (56 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 3.796,2 mg

1 Durchstechflasche à 60 mg pro Behandlungstag \* 74 Behandlungstage = 74 Durchstechflaschen

<sup>11</sup> 52 Behandlungstage \* 106,4 mg (56 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 2.667,6 mg

1 Durchstechflasche à 60 mg pro Behandlungstag \* 52 Behandlungstage = 52 Durchstechflaschen

***Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Carfilzomib und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Carfilzomib entnommen [5].

Die Behandlung mit Carfilzomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse Injektion. Die empfohlene Initialdosis beträgt 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Ab Tag 8 wird die Dosierung auf 56 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erhöht. Dies entspricht einem Verbrauch von 38 mg bzw. 106,4 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich in der initialen Therapiephase ein Durchschnittsverbrauch von 76 mg (entspricht jeweils 2 Durchstechflaschen Kyprolis® à 30 mg und 10 mg).<sup>12</sup> Ab Tag 8 beträgt der Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr 8.086,4 mg (entspricht jeweils 76 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg und 30 mg zzgl. 152 Durchstechflaschen Kyprolis® à 10 mg).<sup>13</sup> Im zweiten Behandlungsjahr errechnet sich ein Durchschnittsverbrauch von 8.299,2 mg (entspricht jeweils 78 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg und 30 mg zzgl. 156 Durchstechflaschen Kyprolis® à 10 mg).<sup>14</sup>

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg oral verabreicht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 2.080 mg. Dies entspricht 52 Tabletten à 40 mg (unter Berücksichtigung der Teilbarkeit der 40 mg-Tabletten Dexamethason, um die erforderliche 20 mg-Dosierung zu erreichen).

***Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Daratumumab entnommen [6].

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt körperrgewichtabhängig durch eine intravenöse Injektion. Die empfohlene Dosierung beträgt 16 mg/kg Körpergewicht. Dies entspricht einem Verbrauch von 1.232 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 28.336 mg (entspricht 69 Durchstechflaschen Darzalex® à 400 mg und 23 Durchstechflaschen Darzalex® à 100 mg) im ersten Behandlungsjahr.<sup>15</sup> In den Folgejahren beträgt der Durchschnittsverbrauch

---

<sup>12</sup> 2 Behandlungstage \* 38 mg (20 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 76 mg

Jeweils 1 Durchstechflasche à 30 mg und 10 mg pro Behandlungstag \* 2 Behandlungstage = 2 Durchstechflaschen

<sup>13</sup> 76 Behandlungstage \* 106,4 mg (27 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 8.086,4 mg

Jeweils 1 Durchstechflasche à 60 mg und à 30 mg zzgl. 2 Durchstechflaschen à 10 mg pro Behandlungstag \* 76 Behandlungstage = Je 76 Durchstechflaschen à 60 mg und 30 mg zzgl. 152 Durchstechflaschen à 10 mg

<sup>14</sup> 78 Behandlungstage \* 106,4 mg (27 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 8.299,2 mg

Jeweils 1 Durchstechflasche à 60 mg und à 30 mg zzgl. 2 Durchstechflaschen à 10 mg pro Behandlungstag \* 78 Behandlungstage = Je 78 Durchstechflaschen à 60 mg und 30 mg zzgl. 156 Durchstechflaschen à 10 mg

<sup>15</sup> 23 Behandlungstage \* 1.232 mg (16 mg/kg KG \* 77 kg) = 28.336 mg

3 Durchstechflaschen à 400 mg und 1 Durchstechflasche à 100 mg pro Behandlungstag \* 23 Behandlungstage = 69 Durchstechflaschen à 400 mg und 23 Durchstechflaschen à 100 mg

16.016 mg (entspricht 39 Durchstechflaschen Darzalex® à 400 mg und 13 Durchstechflaschen Darzalex® à 100 mg).<sup>16</sup>

Die empfohlene Dosierung von Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg, was 273 Hartkapseln Revlimid® à 25 mg entspricht.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg oral verabreicht. Bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist jeweils die erforderliche Prämedikation mit Dexamethason gesondert zu berücksichtigen. Folglich beträgt der Durchschnittsverbrauch 1.160 mg im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 1.560 mg. Dies entspricht 29 bzw. 39 Tabletten à 40 mg.

### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Daratumumab entnommen [6].

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt körperrgewichtabhängig durch eine intravenöse Injektion. Die empfohlene Dosierung beträgt 16 mg/kg Körpergewicht. Dies entspricht einem Verbrauch von 1.232 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 25.872 mg (entspricht 63 Durchstechflaschen Darzalex® à 400 mg und 21 Durchstechflaschen Darzalex® à 100 mg) im ersten Behandlungsjahr.<sup>17</sup> In den Folgejahren beträgt der Durchschnittsverbrauch 16.016 mg (entspricht 39 Durchstechflaschen Darzalex® à 400 mg und 13 Durchstechflaschen Darzalex® à 100 mg).<sup>18</sup>

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. Die empfohlene Dosis beträgt 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Dies entspricht 2,47 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für insgesamt 8 Zyklen von 79,04 mg.<sup>19</sup> Dies entspricht 32 Durchstechflaschen Velcade® à 3,5 mg.

Die empfohlene Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib beträgt 20 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist jeweils die erforderliche Prämedikation mit Dexamethason gesondert zu berücksichtigen.

<sup>16</sup> 13 Behandlungstage \* 1.232 mg (16 mg/kg KG \* 77 kg) = 16.016 mg

3 Durchstechflaschen à 400 mg und 1 Durchstechflasche à 100 mg pro Behandlungstag \* 13 Behandlungstage = 39 Durchstechflaschen à 400 mg und 13 Durchstechflaschen à 100 mg

<sup>17</sup> 21 Behandlungstage \* 1.232 mg (16 mg/kg KG \* 77 kg) = 25.872 mg

3 Durchstechflaschen à 400 mg und 1 Durchstechflasche à 100 mg pro Behandlungstag \* 23 Behandlungstage = 63 Durchstechflaschen à 400 mg und 21 Durchstechflaschen à 100 mg

<sup>18</sup> 13 Behandlungstage \* 1.232 mg (16 mg/kg KG \* 77 kg) = 16.016 mg

3 Durchstechflaschen à 400 mg und 1 Durchstechflasche à 100 mg pro Behandlungstag \* 13 Behandlungstage = 39 Durchstechflaschen à 400 mg und 13 Durchstechflaschen à 100 mg

<sup>19</sup> 32 Behandlungstage \* 2,47 mg (1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF \* 1,9 m<sup>2</sup>) = 79,04 mg

1 Durchstechflasche à 3,5 mg pro Behandlungstag \* 32 Behandlungstage = 32 Durchstechflaschen



Folglich ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für insgesamt 8 Zyklen von 1.060 mg. Dies entspricht 26,5 Tabletten à 40 mg. Aufgrund der Teilbarkeit werden – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – die 40 mg-Tabletten in Ansatz gebracht. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason verwendet werden [12].

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 <sup>a</sup>
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.557,58 €	1.470,13 € [1,77 €; 85,68 €]
Pomalidomid (IMNOVID®) Hartkapsel	IMNOVID® 4 mg, 21 Hartkapseln, PZN: 10022793, AVP: 9.647,20 €	9.095,05 € [1,77; 550,38 €]
Bortezomib (VELCADE®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE® 3,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.648,94 €	1.439,41 € [1,77; 207,76 €]
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.175,13 €	7.707,05 € [1,77; 466,31 €]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>a</sup></b>
Carfilzomib (KYPROLIS <sup>®</sup> ) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS <sup>®</sup> 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182843, AVP: 1.277,14 €	1.205,27 € [1,77; 70,10 €]
Carfilzomib (KYPROLIS <sup>®</sup> ) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS <sup>®</sup> 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405570, AVP: 644,06 €	607,24 € [1,77; 35,05 €]
Carfilzomib (KYPROLIS <sup>®</sup> ) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS <sup>®</sup> 10 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405564, AVP: 222,02 €	208,57 € [1,77; 11,68 €]
Daratumumab (DARZALEX <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX <sup>®</sup> 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564473, AVP: 1.979,51 €	1.867,96 € [1,77; 109,78 €]
Daratumumab (DARZALEX <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX <sup>®</sup> 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564467, AVP: 506,67 €	477,46 € [1,77; 27,44 €]
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 13754427, FB: 123,07 €	112,43 € [1,77 €; 8,87 €]
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 20 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721936; FB: 118,55 €	116,78 € [1,77 €]
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 € [1,77 €]
a: Die Rabatte werden wie folgt angegebenen: [Rabatt nach § 130 SGB V; Rabatt nach § 130a SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V] ABDA-Artikelstamm: 15.09.2019		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### 3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-15 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.<sup>20</sup> Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.03.2019. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 15.09.2019. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

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

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie bei den weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet berücksichtigt.

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-15 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zudem werden bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag und ein Abschlag in Höhe von 10 % des Herstellerabgabepreises nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für ein festbetragsgeregeltes Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei den Präparaten Dexamethason TAD<sup>®</sup> 20 mg und Dexamethason TAD<sup>®</sup> 40 mg kein Generikaabschlag i.H.v. 10 % in Ansatz gebracht wird. Gemäß

---

<sup>20</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert i.d.R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

dem Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V handelt es sich hierbei um Fertigarzneimittel mit einer solitären Marktstellung, da die Wirkstärken 20 mg und 40 mg ausschließlich von einem Anbieter (TAD Pharma) angeboten werden [13]. Es sind keine weiteren generischen Präparate mit dieser Wirkstärke auf dem deutschen Markt verfügbar, so dass die betreffenden Packungen keinem Generikawettbewerb unterliegen. Demzufolge sind die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 130a Abs. 3b SGB V für die Berechnung des Generikaabschlages nicht erfüllt und die betreffenden Packungen abschlagsbefreit. Eine Abschlagspflicht wird erst dann begründet, wenn mindestens zwei Anbieter das Arzneimittel in der betreffenden Wirkstärke mit dem patentfreien Wirkstoff Dexamethason in Verkehr bringen. Dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen des G-BA im Verfahren zu Lincloctid (D-065) [14].

### **3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet**

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-14) und den jeweiligen Kosten (Tabelle 3-15) ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.<sup>21</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen, Hartkapseln, (Film-)Tabletten) pro Packung. Ein eventuell entstehender Verwurf wird berücksichtigt.

---

<sup>21</sup> Dargestellt ist jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-16: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.557,58 €	1.470,13 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 60 Durchstechflaschen (60 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.207,80 €  <u>Folgejahre:</u> 76.446,76 €
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	IMNOVID® 4 mg, 21 Hartkapseln, PZN: 10022793, AVP: 9.647,20 €	9.095,05 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	118.235,65 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Dexamethason TAD® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 13754427, FB: 123,07 €	112,43 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> ≤ 75 Jahre: 19 TAB > 75 Jahre: 19 TAB  <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 13 TAB > 75 Jahre: 13 TAB	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> ≤ 75 Jahre: 21,36 € > 75 Jahre: 21,36 €  <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 14,62 € > 75 Jahre: 14,62 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Dexamethason TAD® 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> ≤ 75 Jahre: 42,5 TAB > 75 Jahre: 16,5 TAB  <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 45,5 TAB > 75 Jahre: 19,5 TAB	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> ≤ 75 Jahre: 158,04 € > 75 Jahre: 61,36 €  <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 169,20 € > 75 Jahre: 72,51 €
<i>Summe Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				<i>Patienten ≤ 75</i>

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
				<i>Jahre:</i> 206.622,85 € <i>Patienten &gt; 75 Jahre:</i> 206.526,17 €
<i>Summe Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				<i>Patienten ≤ 75 Jahre:</i> 194.866,23 € <i>Patienten &gt; 75 Jahre:</i> 194.769,54 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>				
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE® 3,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.648,94 €	1.439,41 €	16 - 32 Durchstechflaschen (16 - 32 Packungen)	23.030,56 € - 46.061,12 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette Minimum	Dexamethason TAD® 20 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721936; FB: 118,55 €	116,78 €	32 Tabletten (1 Packung) <sup>22</sup>	116,78 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette Maximum	Dexamethason TAD® 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	32 Tabletten (1 Packung) <sup>23</sup>	185,93 €
<i>Summe Bortezomib + Dexamethason</i>				23.147,34 € - 46.247,05 €

<sup>22</sup> Da die Kombinationstherapie Bortezomib + Dexamethason eine begrenzte Therapiedauer aufweist, erfolgt keine tablettengenaue Berechnung der Arzneimittelkosten. Es werden vollständige Packungen im Rahmen der Kostenberechnung berücksichtigt und entsprechend angesetzt.

<sup>23</sup> Da die Kombinationstherapie Bortezomib + Dexamethason eine begrenzte Therapiedauer aufweist, erfolgt keine tablettengenaue Berechnung der Arzneimittelkosten. Es werden vollständige Packungen im Rahmen der Kostenberechnung berücksichtigt und entsprechend angesetzt.

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Lenalidomid (Revlimid <sup>®</sup> ) Hartkapsel	REVLIMID <sup>®</sup> 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.175,13 €	7.707,05 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	100.191,65 €
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84 Tabletten (1,68 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Tabletten (1,04 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312,36 € <u>Folgejahr:</u> 193,37 €
<i>Summe Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				<i>100.504,01 €</i>
<i>Summe Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				<i>100.385,02 €</i>
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Pomalidomid (Imnovid <sup>®</sup> ) Hartkapsel	IMNOVID <sup>®</sup> 4 mg, 21 Hartkapseln, PZN: 10022793, AVP: 9.647,20 €	9.095,05 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	118.235,65 €
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	52 Tabletten (1,04 Packungen)	193,37 €
<i>Summe Pomalidomid + Dexamethason</i>				<i>118.429,02 €</i>

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.557,58 €	1.470,13 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 60 Durchstechflaschen (60 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.207,80 €  <u>Folgejahre:</u> 76.446,76 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.175,13 €	7.707,05 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	100.191,65 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Dexamethason TAD® 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 13754427, FB: 123,07 €	112,43 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 Tabletten  <u>Folgejahre:</u> 26 Tabletten	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 33,73 €  <u>Folgejahre:</u> 29,23 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Dexamethason TAD® 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 37 Tabletten  <u>Folgejahre:</u> 39 Tabletten	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 137,59 €  <u>Folgejahre:</u> 145,03 €
<i>Summe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				188.570,77 €
<i>Summe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				176.812,67 €



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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS® 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182843, AVP: 1.277,14 €	1.205,27 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 74 Durchstechflaschen (74 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 89.189,98 €  <u>Folgejahre:</u> 62.674,04 €
	KYPROLIS® 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405570, AVP: 644,06 €	607,24 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 Durchstechflaschen (2 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.214,48 €
	KYPROLIS® 10 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405564, AVP: 222,02 €	208,57 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 Durchstechflaschen (2 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 417,14 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.175,13 €	7.707,05 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	100.191,65 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Dexamethason TAD® 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	52 Tabletten (1,04 Packungen)	193,37 €
<i>Summe Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				191.206,62 €
<i>Summe Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				163.059,06 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS® 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182843, AVP: 1.277,14 €	1.205,27 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 Durchstechflaschen (76 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 78 Durchstechflaschen (78 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 91.600,52 €  <u>Folgejahre:</u> 94.011,06 €
	KYPROLIS® 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405570, AVP: 644,06 €	607,24 €	78 Durchstechflaschen (78 Packungen)	47.364,72 €
	KYPROLIS® 10 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405564, AVP: 222,02 €	208,57 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 154 Durchstechflaschen (154 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 156 Durchstechflaschen (156 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32.119,78 €  <u>Folgejahre:</u> 32.536,92 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Dexamethason TAD® 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	52 Tabletten (1,04 Packungen)	193,37 €
<i>Summe Carfilzomib + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				171.278,39 €
<i>Summe Carfilzomib + Dexamethason (Folgejahre)</i>				174.106,07 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX <sup>®</sup> 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564473, AVP: 1.979,51 €	1.867,96 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 69 Durchstechflaschen (69 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 39 Durchstechflaschen (39 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 128.889,24 €  <u>Folgejahre:</u> 72.850,44 €
	DARZALEX <sup>®</sup> 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564467, AVP: 506,67 €	477,46 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 Durchstechflaschen (23 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 13 Durchstechflaschen (13 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10.981,58 €  <u>Folgejahre:</u> 6.206,98 €
Lenalidomid (Revlimid <sup>®</sup> ) Hartkapsel	REVLIMID <sup>®</sup> 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.175,13 €	7.707,05 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	100.191,65 €
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29 Tabletten (29 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 39 Tabletten (39 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 107,84 €  <u>Folgejahre:</u> 145,03 €
<i>Summe Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				<i>240.170,31 €</i>
<i>Summe Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				<i>179.394,10 €</i>

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex <sup>®</sup> ) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX <sup>®</sup> 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564473, AVP: 1.979,51 €	1.867,96 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 63 Durchstechflaschen (63 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 39 Durchstechflaschen (39 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 117.681,48 €  <u>Folgejahre:</u> 72.850,44 €
	DARZALEX <sup>®</sup> 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564467, AVP: 506,67 €	477,46 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 Durchstechflaschen (21 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 13 Durchstechflaschen (13 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10.026,66 €  <u>Folgejahre:</u> 6.206,98 €
Bortezomib (Velcade <sup>®</sup> ) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	VELCADE <sup>®</sup> 3,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 00822831, AVP: 1.648,94 €	1.439,41 €	32 Durchstechflaschen (32 Packungen)	46.061,12 €  (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> ) Tablette	Dexamethason TAD <sup>®</sup> 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,70 €	185,93 €	26,5 Tabletten (1 Packung) <sup>24</sup>	185,93 €  (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)
<i>Summe Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				<i>173.955,19 €</i>
<i>Summe Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Folgejahre)</i>				<i>79.057,42 €</i>
a: Vgl. Tabelle 3-15; b: Vgl. Tabelle 3-14 c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. TAB: Tabletten				

<sup>24</sup> Aufgrund der durch Bortezomib bedingten Restriktion einer begrenzten Therapiedauer, erfolgt keine tablettengenaue Berechnung der Arzneimittelkosten. Es werden vollständige Packungen im Rahmen der Kostenberechnung berücksichtigt und entsprechend angesetzt.

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>1. - 2. Zyklus</i> 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>1. - 2. Zyklus</i> 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 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
		Prämedikation: Ranitidin (oral)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

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
Tablette				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>				
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-



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
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>1. - 2. Zyklus</i> 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>1. - 2. Zyklus</i> 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: Ranitidin (oral)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u>

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
			<p>1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)</p> <p>Ab dem 3. Zyklus 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen)</p> <p><u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)</p>	26
		<p>Prämedikation: Paracetamol (oral)</p>	<p><i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i></p> <p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)</p> <p>Ab dem 3. Zyklus 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen)</p> <p><u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)</p>	<p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30</p> <p><u>Folgejahre:</u> 26</p>
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

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
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 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
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13
		Postmedikation: Prednison (oral)	<i>Jeweils nach einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 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
			Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen  Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 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
			Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche  Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen  Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche  Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen  Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13
		Postmedikation: Prednison (oral)	<i>Jeweils nach einer Darzalex®-Infusion:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche  Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen  Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 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
			<u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
i.v.: intravenös				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Im Folgenden werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, näher ausgeführt. Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen.

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

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich folgende zusätzliche GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

Gemäß der Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> ist bei der Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine Prämedikation zu verabreichen, um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen [1]. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 in den Angaben zur Behandlungsdauer ausgeführt, ist in der Fachinformation von Elotuzumab keine maximale Therapiedauer angegeben. Folglich wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Die Patienten sollen vor jeder Empliciti<sup>®</sup>-Infusion folgende Medikation erhalten:

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

Für die Kombinationspartner Pomalidomid und Dexamethason fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason***

Gemäß der Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> ist bei der Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Prämedikation zu verabreichen, um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen [1]. Die empfohlene Medikation vor einer Empliciti<sup>®</sup>-Infusion entspricht hierbei der Prämedikation der Kombinationstherapie von Elotuzumab mit Pomalidomid und Dexamethason (s.o.).

Für die Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

#### ***Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason***

Gemäß der Fachinformation von Darzalex<sup>®</sup> ist bei der Anwendung von Daratumumab im Rahmen der Kombinationstherapien mit Lenalidomid bzw. Bortezomib und Dexamethason sowohl eine Prämedikation als auch eine Postmedikation zu verabreichen, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren [6]. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 in den Angaben zur Behandlungsdauer ausgeführt, ist in der Fachinformation von Daratumumab keine maximale Therapiedauer angegeben. Folglich wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein



Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Die Patienten sollen vor und nach jeder Darzalex<sup>®</sup>-Infusion folgende Medikation erhalten:

- Prämedikation
  - Dexamethason 20 mg intravenös/oral (oder Äquivalent)
  - Antihistaminikum: Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes Antihistaminikum (hier: Dimetinden intravenös)
  - Paracetamol (650-1000 mg oral)
- Postmedikation
  - Methylprednisolon oral in niedriger Dosis ( $\leq 20$  mg) oder Äquivalent (hier: Prednison oral)

Für die Kombinationspartner Lenalidomid bzw. Bortezomib und Dexamethason fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro <sup>a</sup>
Prämedikation: Dexamethason 8 mg (i.v.)	1,76 €
Prämedikation: Dexamethason 20 mg (i.v.)	7,19 €
Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	5,93 €
Prämedikation: Ranitidin (oral)	0,13 €
Prämedikation: Paracetamol (oral)	0,21 € - 0,42 €
Postmedikation: Prednison (oral)	0,26 €
a: Dargestellt sind die gerundeten Werte. Die Berechnung der Zusatzkosten in Tabelle 3-20 erfolgt jedoch mit den ungerundeten Werten. i.v.: intravenös	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-19: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prä- und Postmedikation

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>a</sup>
Dexamethason (intravenös)	8 mg	DEXA 8 mg inject Jenapharm®, 10 Ampullen, N3, PZN: 08704404, FB: 20,05 €	17,56 € [1,77 €; 0,72 €]	1 Ampulle à 8 mg	1,76 €
	20 mg	DEXA 4 mg inject Jenapharm®, 10 Ampullen, N3, PZN: 08704344, FB: 16,59 €	14,38 € [1,77 €; 0,44 €]	5 Ampullen à 4 mg	7,19 €
Dimetinden (intravenös)	7,7 ml (1 ml/10 kg KG)	HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Inj.-Lösung®, 5 Ampullen, N1, PZN: 14039916, AVP: 18,56 €	14,82 € [1,77 €; 0,42 €; 1,55 €]	2 Ampullen à 4 mg	5,93 €
Ranitidin (oral)	150 mg	RANIDURA T 300 mg Filmtabletten®, 100 Tabletten, N3, PZN: 08818148, FB: 29,60 €	26,36 € [1,77 €; 1,47 €]	0,5 Tabletten à 300 mg	0,13 €
Paracetamol (oral)	650-1000 mg (500-1000 mg)	PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten®, 50 Tabletten, N3, PZN: 08999345, FB: 12,55 €	10,66 € [1,77 €; 0,12 €]	1 - 2 Tabletten à 500 mg	0,21 € - 0,42 €
Prednison (oral)	20 mg	DECORTIN 20 mg Tabletten®, 100 Tabletten, N3, PZN: 04689895, FB: 28,95 €	25,76 € [1,77 €; 1,42 €]	1 Tablette à 20 mg	0,26 €

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>a</sup>
a: Dargestellt sind die gerundeten Werte. Die Berechnung der Zusatzkosten in Tabelle 3-20 erfolgt jedoch mit den ungerundeten Werten.					
KG: Körpergewicht					

Das Vorgehen zur Auswahl der relevanten Packungen für die jeweiligen Arzneimittel der Prä- und Postmedikation der Therapien erfolgt entsprechend der unter 3.3.3.1 beschriebenen Methodik. Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-19 genannten Präparate sind dem ABDA-Artikelstamm entnommen.<sup>25</sup> Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.03.2019. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 15.09.2019.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

#### *Dexamethason*

Eine Prämedikation mit Dexamethason ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Elotuzumab in der Fachinformation von Empliviti<sup>®</sup> gefordert [1]. Dabei ist eine Dosierung von 8 mg Dexamethason in einer intravenösen Darreichungsform angezeigt. Diese Wirkstärke kann mit den im deutschen Markt befindlichen und erstattungsfähigen Packungen abgebildet werden. Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 8 mg Dexamethason herangezogen. Eine Ampulle à 8 mg verursacht Kosten in Höhe von 1,7560 € (17,56 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung ist 1 Ampulle à 8 mg erforderlich. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 1,76 €.

#### *Dimetinden*

Gemäß Fachinformation zu Elotuzumab ist zudem eine Prämedikation mit einem H1-Antihistaminikum vorgesehen [1]. Empfohlen wird die Anwendung von Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder eines äquivalenten H1-Antihistaminikums. Da mit den auf dem Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten die vorgegebene Dosierung nicht erreicht werden kann, wird ein äquivalentes H1-Antihistaminikum verwendet. Im vorliegenden Fall ist dies Dimetinden intravenös. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen zu Daratumumab (D-310) und Osimertinib (D-369) [15-18].

<sup>25</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert i.d.R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 5,93 €.

### *Ranitidin*

Des Weiteren ist eine Prämedikation mit einem H2-Antihistaminikum vorgesehen [1]. Empfohlen wird die Anwendung von Ranitidin 50 mg intravenös oder 150 mg oral. Unter Berücksichtigung der auf dem deutschen Markt befindlichen wirtschaftlichsten Alternative wird die orale Darreichung in Ansatz gebracht. Bei der Berechnung des Verbrauchs von Ranitidin ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass eine Teilbarkeit der 300 mg Ranitidin-Tabletten vorliegt. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 300 mg-Tabletten für eine Dosierung von 150 mg bevorzugt in Ansatz gebracht werden [20].

Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 100 Filmtabletten à 300 mg für die Berechnung herangezogen. Der Verbrauch pro Anwendung beträgt 0,5 Tabletten, sodass die Kosten pro Anwendung 0,13 € betragen ( $0,1318 \text{ €} = 26,36 \text{ € pro Packung} / 100 \text{ Filmtabletten pro Packung} * 0,5 \text{ Tabletten pro Anwendung}$ ).

### *Paracetamol*

Gemäß der Fachinformation von Empliciti® wird darüber hinaus eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 - 1.000 mg empfohlen [1]. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und wirtschaftlichste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (D-135) [21] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Im Rahmen der Kostenberechnung werden demzufolge lediglich rezeptpflichtige Präparate berücksichtigt und OTC-Produkte ausgeschlossen.

Die in der Fachinformation angegebene untere Spanne der Dosierung von 650 mg Paracetamol ist durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar und kann somit durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne eine Dosierung von 500 mg berücksichtigt. Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg für die Berechnung herangezogen. Die Verbrauchsspanne pro Anwendung beträgt 1 bis 2 Tabletten Paracetamol. Dementsprechend ergibt sich eine Kostenspanne pro Anwendung von 0,21 € bis 0,42 € ( $0,2132 \text{ €} = 10,66 \text{ € pro Packung} / 50 \text{ Tabletten pro Packung}$ ).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason*

#### *Dexamethason*

Eine Prämedikation mit Dexamethason ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Elotuzumab in der Fachinformation von Empliciti® gefordert [1]. Dabei ist eine Dosierung von 8 mg Dexamethason in einer intravenösen Darreichungsform angezeigt. Diese Wirkstärke kann mit den im deutschen Markt befindlichen und erstattungsfähigen Packungen abgebildet werden. Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 8 mg Dexamethason herangezogen. Eine Ampulle à 8 mg verursacht Kosten in Höhe von 1,7560 € (17,56 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung ist 1 Ampulle à 8 mg erforderlich. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 1,76 €.

#### *Dimetinden*

Gemäß Fachinformation zu Elotuzumab ist zudem eine Prämedikation mit einem H1-Antihistaminikum vorgesehen [1]. Empfohlen wird die Anwendung von Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder eines äquivalenten H1-Antihistaminikums. Da mit den auf dem Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten die vorgegebene Dosierung nicht erreicht werden kann, wird ein äquivalentes H1-Antihistaminikum verwendet. Im vorliegenden Fall ist dies Dimetinden intravenös. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen zu Daratumumab (D-310) und Osimertinib (D-369) [15-18].

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 5,93 €.

#### *Ranitidin*

Des Weiteren ist eine Prämedikation mit einem H2-Antihistaminikum vorgesehen [1]. Empfohlen wird die Anwendung von Ranitidin 50 mg intravenös oder 150 mg oral. Unter Berücksichtigung der auf dem deutschen Markt befindlichen wirtschaftlichsten Alternative wird die orale Darreichung in Ansatz gebracht. Bei der Berechnung des Verbrauchs von Ranitidin ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass eine Teilbarkeit der 300 mg Ranitidin-Tabletten vorliegt. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 300 mg-Tabletten für eine Dosierung von 150 mg bevorzugt in Ansatz gebracht werden [20].

Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 100 Filmtabletten à 300 mg für die Berechnung herangezogen. Der Verbrauch pro Anwendung beträgt 0,5 Tabletten, sodass die Kosten pro Anwendung 0,13 € betragen ( $0,1318 \text{ €} = 26,36 \text{ € pro Packung} / 100 \text{ Filmtabletten pro Packung} * 0,5 \text{ Tabletten pro Anwendung}$ ).

### *Paracetamol*

Gemäß der Fachinformation von Empliciti® wird darüber hinaus eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 - 1.000 mg empfohlen [1]. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und wirtschaftlichste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (D-135) [21] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Im Rahmen der Kostenberechnung werden demzufolge lediglich rezeptpflichtige Präparate berücksichtigt und OTC-Produkte ausgeschlossen.

Die in der Fachinformation angegebene untere Spanne der Dosierung von 650 mg Paracetamol ist durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar und kann somit durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne eine Dosierung von 500 mg berücksichtigt. Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg für die Berechnung herangezogen. Die Verbrauchsspanne pro Anwendung beträgt 1 bis 2 Tabletten Paracetamol. Dementsprechend ergibt sich eine Kostenspanne pro Anwendung von 0,21 € bis 0,42 € (0,2132 € = 10,66 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung).

### ***Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason***

#### *Dexamethason*

Eine Prämedikation mit Dexamethason intravenös oder oral in einer Dosierung von 20 mg ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Daratumumab in der Fachinformation von Darzalex® gefordert [6]. Vor der ersten Infusion wird Dexamethason intravenös angewendet. Anschließend kann eine orale Applikation bei den folgenden Infusionen in Betracht gezogen werden. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab (D-310) wird im vorliegenden Fall ausschließlich die intravenöse Applikation berücksichtigt [15, 16].

Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 4 mg Dexamethason für die Berechnung herangezogen. Eine Ampulle à 4 mg verursacht Kosten in Höhe von 1,44 € (1,438 € = 14,38 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung sind 5 Ampullen à 4 mg erforderlich, um die Dosis von 20 mg zu erreichen. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 7,19 €.

#### *Dimetinden*

Gemäß Fachinformation zu Daratumumab ist zudem eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum vorgesehen [6]. Empfohlen wird die Anwendung von Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder eines äquivalenten Antihistaminikums. Da mit den auf dem

Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten die vorgegebene Dosierung nicht erreicht werden kann, wird ein äquivalentes Antihistaminikum verwendet. Im vorliegenden Fall ist dies Dimetinden intravenös. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen zu Daratumumab (D-310) und Osimertinib (D-369) [15, 16, 18].

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 5,93 €.

#### *Paracetamol*

Gemäß der Fachinformation von Darzalex® wird darüber hinaus eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 - 1.000 mg empfohlen [6]. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und wirtschaftlichste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (D-135) [21] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Im Rahmen der Kostenberechnung werden demzufolge lediglich rezeptpflichtige Präparate berücksichtigt und OTC-Produkte ausgeschlossen.

Die in der Fachinformation angegebene untere Spanne der Dosierung von 650 mg Paracetamol ist durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar und kann somit durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne eine Dosierung von 500 mg berücksichtigt. Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg für die Berechnung herangezogen. Die Verbrauchsspanne pro Anwendung beträgt 1 bis 2 Tabletten Paracetamol. Dementsprechend ergibt sich eine Kostenspanne pro Anwendung von 0,21 € bis 0,42 € (0,2132 € = 10,66 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung).

#### *Prednison*

Im Rahmen der Kombinationstherapien mit Daratumumab ist zudem gemäß Fachinformation eine Postmedikation vorgesehen [6]. Empfohlen wird die Gabe von Methylprednisolon oral in niedriger Dosis ( $\leq 20$  mg) oder eines Äquivalents nach einer Darzalex®-Infusion. Im vorliegenden Fall wird Prednison oral 20 mg als wirtschaftlichste Alternative im Rahmen der Kostenberechnung berücksichtigt.

Wie in Tabelle 3-19 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 20 mg Prednison für die Berechnung herangezogen. Eine Tablette à 20 mg verursacht Kosten in Höhe von 0,26 € (0,2567 € = 25,76 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung).

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 33,37 €  <u>Folgejahre:</u> 22,83 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 82.423,90 €  <u>Folgejahre:</u> 56.390,10 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 112,63 €  <u>Folgejahre:</u> 77,06 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 278.196,10 €  <u>Folgejahre:</u> 190.338,20 €
		Prämedikation: Ranitidin (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2,10 €  <u>Folgejahre:</u> 1,05 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.187,00 €  <u>Folgejahre:</u> 2.593,50 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4,06 € - 8,10 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10.028,20 € - 20.007 €



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
			<u>Folgejahre:</u> 2,77 € - 5,54 €	<u>Folgejahre:</u> 6.841,90 € - 13.683,80 €
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>				
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

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
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52,68 €  <u>Folgejahre:</u> 45,66 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.119,60 €  <u>Folgejahre:</u> 112.780,20 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177,84 €  <u>Folgejahre:</u> 154,13 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 439.264,80 €  <u>Folgejahre:</u> 380.701,10 €
		Prämedikation: Ranitidin (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2,10 €  <u>Folgejahre:</u> 1,05 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.187,00 €  <u>Folgejahre:</u> 2.593,50 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6,40 € - 12,79 €  <u>Folgejahre:</u> 5,54 € - 11,09 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.808 € - 31.591,30 €  <u>Folgejahre:</u> 13.683,80 € - 27.392,30 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

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

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
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 165,37 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 408.463,90 €
			<u>Folgejahre:</u> 93,47 €	<u>Folgejahre:</u> 230.870,90 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136,34 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 336.759,80 €
			<u>Folgejahre:</u> 77,06 €	<u>Folgejahre:</u> 190.338,20 €

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
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4,90 € - 9,81 €  <u>Folgejahre:</u> 2,77 € - 5,54 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 12.103 € - 24.230,70 €  <u>Folgejahre:</u> 6.841,90 € - 13.683,80 €
		Postmedikation: Prednison (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5,92 €  <u>Folgejahre:</u> 3,35 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 14.622,40 €  <u>Folgejahre:</u> 8.274,50 €
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 150,99 €  <u>Folgejahre:</u> 93,47 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 372.945,30 €  <u>Folgejahre:</u> 230.870,90 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 124,49 €  <u>Folgejahre:</u> 77,06 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 307.490,30 €  <u>Folgejahre:</u> 190.338,20 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>

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
			4,48 € - 8,95 €  <u>Folgejahre:</u> 2,77 € - 5,54 €	11.065,60 € - 22.106,50 €  <u>Folgejahre:</u> 6.841,90 € - 13.683,80 €
		Postmedikation: Prednison (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5,41 €  <u>Folgejahre:</u> 3,35 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13.362,70 €  <u>Folgejahre:</u> 8.274,50 €
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

### Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen berücksichtigt [10, 11, 22-27].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Art der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-21 dargestellt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [28-31].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, letztmalig durch den Schiedsspruch vom 19.01.2018 rückwirkend geändert zum 01.11.2017, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 €

*abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“*

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € bzw. 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22).

Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

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

Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>					
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)  <i>Ab dem 3. Zyklus</i> 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.349,00 €  <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason	Nicht zutreffend.				

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
(Dexamethason TAD®) Tablette					
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>					
Bortezomib (Velcade®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	4 Anwendungen je Zyklus für insgesamt 4 - 8 Zyklen	16 - 32	1.296,00 € - 2.592,00 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>					
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>					
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>					
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen)  Ab dem 3. Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u> 26	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 €  <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
			2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen)  <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)		
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>					
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6 Anwendungen pro Zyklus  <u>Folgejahre:</u> 4 Anwendungen pro Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76  <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 €  <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>					
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	6 Anwendungen pro Zyklus	78	6.318,00 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				



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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tablette					
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>					
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 €  <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>					
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.491,00 €  <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
Bortezomib (Velcade®)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81,00 €	4 Anwendungen je Zyklus für	32	2.592,00 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	parenteralen Zubereitung		insgesamt 8 Zyklen		
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 3-23: 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 <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</b>			
Elotuzumab	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom- Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.207,80 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 217.873.266 €
Pomalidomid		<u>Folgejahre:</u> 76.446,76 €	<u>Folgejahre:</u> 188.823.497 €
Dexamethason		118.235,65 €	292.042.056 €
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> <i>Patienten &gt; 75 Jahre</i> 179,40 €    82,72 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 204.318 € - 443.118 €
		<u>Folgejahre:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> <i>Patienten &gt; 75 Jahre</i> 183,82 €    87,13 €	<u>Folgejahre:</u> 215.211 € - 454.035 €
zGKV-L <sup>b</sup>		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 152,16 € - 156,20 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 375.835 € - 385.814 €
		<u>Folgejahre:</u> 103,71 € - 106,48 €	<u>Folgejahre:</u> 256.164 € - 263.006 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 206.775,01 € - 206.779,05 € <i>Patienten &gt; 75 Jahre</i> 206.678,33 € - 206.682,37 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 510.495.475 € - 510.744.254 €
		<u>Folgejahre:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 194.969,94 € - 194.972,71 € <i>Patienten &gt; 75 Jahre</i> 194.873,25 € - 194.876,02 €	<u>Folgejahre:</u> 481.336.928 € - 481.582.594 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>			
<b>Bortezomib + Dexamethason</b>			
Bortezomib	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	23.030,56 € - 46.061,12 €	56.885.483 € - 113.770.966 €
Dexamethason		116,78 € - 185,93 €	288.447 € - 459.247 €
Gesamt		23.147,34 € - 46.247,05 €	57.173.930 € - 114.230.213 €
<b>Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Lenalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	100.191,65 €	247.473.376 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312,36 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 771.529 €
		<u>Folgejahre:</u> 193,37 €	<u>Folgejahre:</u> 477.624 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 100.504,01 € <u>Folgejahre:</u> 100.385,02 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 248.244.905 € <u>Folgejahre:</u> 247.951.000 €
<b>Pomalidomid + Dexamethason</b>			
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	118.235,65 €	292.042.056 €
Dexamethason		193,37 €	477.624 €
Gesamt		118.429,02 €	292.519.680 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Elotuzumab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.207,80 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 217.873.266 €
Lenalidomid		<u>Folgejahre:</u> 76.446,76 €	<u>Folgejahre:</u> 188.823.497 €
Dexamethason		100.191,65 €	247.473.376 €
zGKV-L <sup>b</sup>		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171,30 € <u>Folgejahre:</u> 174,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 423.111 € <u>Folgejahre:</u> 430.398 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 239,02 € - 245,41 € <u>Folgejahre:</u> 206,38 € - 211,93 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 590.379 € - 606.163 € <u>Folgejahre:</u> 509.759 € - 523.467 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 188.809,77 € - 188.816,16 € <u>Folgejahre:</u> 177.019,04 € - 177.024,59 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 466.360.132 € - 466.375.915 € <u>Folgejahre:</u> 437.237.030 € - 437.250.738 €
<b>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Carfilzomib	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.821,60 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 224.329.352 €
Lenalidomid		<u>Folgejahre:</u> 62.674,04 €	<u>Folgejahre:</u> 154.804.879 €
Dexamethason		100.191,65 €	247.473.376 €
Gesamt		193,37 €	477.624 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 191.206,62 € <u>Folgejahre:</u> 163.059,06 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 472.280.351 € <u>Folgejahre:</u> 402.755.878 €
<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>			
Carfilzomib	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.085,02 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 422.579.999 €
Dexamethason		<u>Folgejahre:</u> 173.912,70 €	<u>Folgejahre:</u> 429.564.369 €
Gesamt		193,37 €	477.624 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
	Therapien erhalten haben		
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.278,39 € <u>Folgejahre:</u> 174.106,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 423.057.623 € <u>Folgejahre:</u> 430.041.993 €
<b>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</b>			
Daratumumab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.870,82 € <u>Folgejahre:</u> 79.057,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 345.480.925 € <u>Folgejahre:</u> 195.271.827 €
Lenalidomid		100.191,65 €	247.473.376 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 107,84 € <u>Folgejahre:</u> 145,03 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 266.365 € <u>Folgejahre:</u> 358.224 €
zGKV-L <sup>b</sup>		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312,53 € - 317,44 € <u>Folgejahre:</u> 176,65 € - 179,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 771.949 € - 784.077 € <u>Folgejahre:</u> 436.326 € - 443.167 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 240.482,84 € - 240.487,75 € <u>Folgejahre:</u> 179.570,75 € - 179.573,52 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.992.615 € - 594.004.743 € <u>Folgejahre:</u> 443.539.753 € - 443.546.594 €
<b>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</b>			
Daratumumab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 127.708,14 € <u>Folgejahre:</u> 79.057,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 315.439.106 € <u>Folgejahre:</u> 195.271.827 €
Bortezomib		46.061,12 €  (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)	113.770.966 €
Dexamethason		185,93 €  (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)	459.247 €
zGKV-L <sup>b</sup>		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 285,37 € - 289,84 € <u>Folgejahre:</u> 176,65 € - 179,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 704.864 € - 715.905 € <u>Folgejahre:</u> 436.326 € - 443.167 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 174.240,56 € - 174.245,03 € <u>Folgejahre:</u> 79.234,07 € - 79.236,84 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 430.374.183 € - 430.385.224 € <u>Folgejahre:</u> 195.708.153 € - 195.714.995 €
Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: zGKV-L: zusätzliche GKV-Leistungen			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In den letzten Jahren wurden neue Therapieoptionen für das Multiple Myelom entwickelt, die die bereits vorhandenen Optionen sowohl bei neu diagnostizierten als auch bei Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplen Myelom erweitern. Explizit im Anwendungsgebiet von E-Pd sind noch die Kombinationstherapien Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason und Pomalidomid + Dexamethason sowie die Daratumumab-Monotherapie zugelassen. Auch klassische Zytostatika werden noch vereinzelt in dieser Therapielinie eingesetzt. Außerdem kann bei Patienten mit langer und tiefer Remission, die eine gute Verträglichkeit bezüglich der Zweitlinientherapie gezeigt haben, diese wiederholt werden.

Bezüglich des zukünftigen Versorgungsanteils ist zu berücksichtigen, dass für den Einsatz von Elotuzumab die generelle Eignung des Patienten für die Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason und das Ansprechen auf die Vortherapie(n) eine Rolle spielen, aber auch die Verfügbarkeit weiterer Substanzen und somit Alternativen im Anwendungsgebiet. Auch beeinflussen die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung den Einsatz von Elotuzumab. Zu diesen Aspekten liegen derzeit keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben.

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

### **Patientenpräferenz**

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

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

### **Kontraindikationen**

In der Fachinformation von Elotuzumab ist als Kontraindikation „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben [1]. Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Elotuzumab erhalten können. Jedoch ist zu beachten, dass die Fachinformation darauf hinweist, dass die Fachinformationen der in Kombination mit Elotuzumab eingesetzten Arzneimittel ebenfalls beachtet werden müssen. Somit kommen nur die Patienten, die für eine Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason geeignet sind, auch für Elotuzumab in Frage.

### **Therapieabbrüche**

Informationen über Therapieabbrüche unter Elotuzumab in diesem Anwendungsgebiet können bislang nur der Studie ELOQUENT-3 entnommen werden. Rund 18,3 % der Patienten im E-Pd-Arm und 25,5 % der Patienten im Pd-Arm haben die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen (Datenschnitt 11/2018).

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Die Versorgung von Patienten mit Multiplem Myelom kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Kontext stattfinden. Elotuzumab hat seit 2017 einen NUB-Status (Status 1), der die Verhandlung des Erstattungsbetrags erlaubt [32]. Insgesamt betrachtet liegen keine Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet von Elotuzumab vor, so dass es derzeit nicht möglich ist, nach den Versorgungsbereichen ambulant und stationär zu differenzieren.



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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 ist in Abschnitt 3.2.6 (Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2) erfolgt. Eine wiederholte Darstellung erfolgt an dieser Stelle entgegen der im einleitenden Text zu diesem Abschnitt genannten Vorgaben nicht. Stattdessen wird in den folgenden Abschnitten die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 beschrieben.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen [1-6, 12, 19].

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht, auf Grundlage dessen entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes [8].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der vergleichbaren Therapiealternativen wurden dem ABDA-Artikelstamm (Stand: 15.09.2019) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ (Änderungsfassung mit Stand 01. Oktober 2015) entnommen [28].

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

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

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Janssen-Cilag International NV (2004): VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Celgene Europe BV (2007): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Celgene Europe BV. (2013): IMNOVID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Amgen Europe B.V. (2015): Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Janssen-Cilag International NV (2016): DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. 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 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf).
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. [Zugriff: 28.03.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
  9. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif); 5(5):303-11; discussion 12-3.
  10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf).
  11. 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 - Elotuzumab. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf).
  12. TAD Pharma GmbH (2016): Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  13. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2008): Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V. [Zugriff: 28.03.2019]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/pharmazeutische\\_unternehmer/Regelungen\\_nach\\_130a\\_Absatz\\_3b\\_SGB\\_V.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/pharmazeutische_unternehmer/Regelungen_nach_130a_Absatz_3b_SGB_V.pdf).
  14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linaclotid. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2659/2014-01-23\\_AM-RL-XII\\_Linaclotid\\_TK\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2659/2014-01-23_AM-RL-XII_Linaclotid_TK_TrG.pdf).
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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). [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15\\_AM-RL\\_XII\\_Daratumumab\\_D-310\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf).

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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). [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15\\_AM-RL\\_XII\\_Daratumumab\\_D-310\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms). [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3646/2019-01-17\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-369\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3646/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_BAnz.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-369\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf).
19. Gebro Pharma GmbH (1981): Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 21.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Mylan Germany GmbH (1996): Ranidura® T 150 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. 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 - Idelalisib. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3724/2016-04-21\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3724/2016-04-21_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Siltuximab. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04\\_AM-RL-XII\\_Siltuximab\\_2014-06-15-D-119\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04\\_AM-RL-XII\\_Siltuximab\\_2014-06-15-D-119\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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). [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-302\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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). [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-302\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf).
28. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.2009. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>.
29. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2015): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>.
30. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2018): 9. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, gültig ab 01.01.2019. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>.
31. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2018): Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19.01.2018. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>.
32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) (2019): Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2019: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.g-drg.de/G-DRG-System\\_2019/Neue\\_Untersuchungs-](https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Neue_Untersuchungs-)

und Behandlungsmethoden NUB/Aufstellung der Informationen nach 6 Abs. 2  
KHEntgG fuer 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.*

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Elotuzumab[1]:

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Prämedikation um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen

Die Patienten müssen 45-90 Minuten vor der Empliciti-Infusion folgende Prämedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.4):

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

#### Management von Infusionsreaktionen

Wenn eine Infusionsreaktion mit einem Grad  $\geq 2$  während der Empliciti-Verabreichung auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome auf Grad  $\leq 1$  sollte die Empliciti-Therapie mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min wieder aufgenommen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann, sofern toleriert, sukzessive um 0,5 ml/min alle 30 Minuten erhöht werden bis zu der Infusionsgeschwindigkeit, bei welcher die Reaktion aufgetreten ist. Wenn die Infusionsreaktion nicht erneut auftritt, kann eine weitere Infusionsgeschwindigkeitserhöhung durchgeführt werden (siehe Tabellen 3 und 4).

Bei Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion beobachtet wurde, sollten die Vitalparameter alle 30 Minuten für 2 Stunden lang nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden.

Falls Infusionsreaktionen erneut auftreten, muss die Empliciti-Infusion gestoppt werden und darf an diesem Tag nicht erneut begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr schwerwiegende Infusionsreaktionen ( $\geq$  Grad 3) können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern.

#### Aufschieben einer Dosis, Unterbrechung oder Abbruch

Falls die Dosierung eines Medikaments des Behandlungsregimes aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wurde, kann die Behandlung mit den anderen Medikamenten des Behandlungsregimes wie geplant fortgeführt werden. Falls jedoch die orale oder intravenöse Gabe von Dexamethason aufgeschoben oder abgebrochen wurde, sollte für die Verabreichung von Empliciti eine klinische Beurteilung herangezogen werden (z.B. Risiko einer Hypersensibilität) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### *Kinder und Jugendliche*

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

##### *Ältere Menschen*

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten über 65 Jahre erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Empliciti bei Patienten  $\geq$  85 Jahre sind sehr limitiert.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit leichter ( $\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min}$ ), mäßiger ( $\text{CrCl} = 30 - 59 \text{ ml/min}$ ) und schwerer ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) Niereninsuffizienz oder einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### Art der Anwendung

Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.



*Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10 mg/kg*

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss mit einer anfänglichen Infusionsrate von 0,5 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 3-24). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Tabelle 3-24. Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10mg/kg

Zyklus 1, Dosis 1		Zyklus 1, Dosis 2		Zyklus 1, Dosis 3 und 4 und alle nachfolgenden Zyklen
Zeitspanne der Infusion	Geschwindigkeit	Zeitspanne der Infusion	Geschwindigkeit	Geschwindigkeit
0-30 min	0,5 ml/min	0-30 min	3 ml/min	5 ml/min <sup>a</sup>
30-60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min <sup>a</sup>	
≥ 60 min	2 ml/min <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> Die Infusion sollte mit dieser Geschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden.

*Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg*

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss mit einer anfänglichen Infusionsrate von 3 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 3-25). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit bei Patienten für eine 10-mg/kg-Dosierung bereits auf 5 ml/min gesteigert wurde, muss diese bei der ersten Infusion einer 20-mg/kg-Dosierung auf 3 ml/min gesenkt werden.

Tabelle 3-25. Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg

Dosis 1		Dosis 2 und alle nachfolgenden Zyklen
Zeitspanne der Infusion	Geschwindigkeit	Geschwindigkeit
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min <sup>a</sup>
≥ 30 min	4 ml/min <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Die Infusion sollte mit dieser Geschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden.

**Gegenanzeigen**

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

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, welche Elotuzumab erhalten haben, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Prämedikation bestehend aus Dexamethason, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika und Paracetamol muss vor der Empliciti-Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 Prämedikation). Die Anzahl der infusionsbedingten Reaktionen war deutlich höher bei Patienten, welche keine Prämedikation erhalten haben.

Falls eines der Infusionsreaktionssymptome  $\geq$  Grad 2 erreicht, muss die Empliciti-Infusion unterbrochen und adäquate medizinische sowie weitere unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Die Vitalparameter sollten alle 30 Minuten für 2 Stunden nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist. (Symptome  $\leq$  Grad 1), kann Empliciti mit der initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min erneut gestartet werden. Wenn die Symptome nicht wieder auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit sukzessive alle 30 Minuten bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Sehr schwerwiegende Infusionsreaktionen können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern. Patienten mit leichten oder mäßigen Infusionsreaktionen können Empliciti mit einer reduzierten Infusionsgeschwindigkeit und strenger Überwachung erhalten (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

#### Anwendungsbedingungen der Arzneimittel, welche mit Empliciti verwendet werden

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

#### Infektionen

In klinischen Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom war die Inzidenz aller Infektionen, einschließlich Pneumonie, bei den mit Empliciti behandelten Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten überwacht und Infektionen mit entsprechender Behandlung therapiert werden.

#### Zusätzliche primäre Malignitäten (SPMs)

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, welche die Behandlung mit Empliciti kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason mit der Behandlung mit Lenalidomid

und Dexamethason (CA204004) verglichen hat, war die Inzidenz von SPMs, speziell der solider Tumore und Nicht-Melanom Hautkrebs in den mit Empliciti behandelten Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8). SPMs werden bekannter Weise mit einer Lenalidomid-Exposition in Zusammenhang gebracht. Diese war bei Patienten, die mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, länger als im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason. Die Anzahl der hämatologischen Malignitäten war in beiden Behandlungsarmen gleich. Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung von SPMs überwacht werden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Empliciti darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Elotuzumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls die Partnerin im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet oder schwanger sein sollte, müssen männliche Patienten während der Behandlung und für einen Zeitraum von 180 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

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

der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Elotuzumab.

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Überdosierung**

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

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Berechnung der Dosis

Berechnen Sie die Dosis (mg) und Anzahl der benötigten Durchstechflaschen für die Dosierung (10 mg/kg oder 20 mg/kg) anhand des Körpergewichts des Patienten. Möglicherweise wird mehr als eine Empliciti-Durchstechflasche benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Elotuzumab in mg entspricht dem Körpergewicht des Patienten in kg multipliziert mit der Elotuzumab Dosierung (10 oder 20 mg/kg, siehe Abschnitt 4.2).

Rekonstitution der Durchstechflasche

Rekonstituieren Sie jede Empliciti-Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einer Spritze adäquater Größe und Kanüle (18 Gauge oder kleiner), wie in Tabelle 3-26 beschrieben. Während Sie das Wasser für Injektionszwecke einfüllen, kann ein leichter Gegendruck zu spüren sein, was als normal zu betrachten ist.

Tabelle 3-26. Anweisungen zur Rekonstitution

Wirkstärke	Zur Rekonstitution benötigte Menge an Wasser für Injektionszwecke	Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung in einer Empliciti-Durchstechflasche (inklusive des Volumens, welches durch den Feststoffkuchen verdrängt wurde)	Konzentration nach Rekonstitution
300 mg Durchstechflasche	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg Durchstechflasche	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht und mischen Sie die Lösung, indem Sie die Durchstechflasche kreisförmig schwenken, um den lyophilisierten Kuchen zu lösen. Anschließend drehen Sie die Durchstechflasche einige Male auf den Kopf, um evtl. vorhandene Pulverreste vom oberen Teil der Durchstechflasche oder des Stopfens zu lösen. Vermeiden Sie schnelle Bewegungen, NICHT SCHÜTTELN. Das lyophilisierte Pulver sollte sich in weniger als 10 Minuten auflösen.

Nachdem sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben, sollte die rekonstituierte Lösung noch 5 bis 10 Minuten stehen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis blassgelb und klar bis stark opaleszierend. Empliciti sollte vor der Verwendung visuell auf Schwebstoffteilchen und Verfärbung überprüft werden. Verwerfen Sie die Lösung, wenn Sie Schwebstoffteilchen oder eine Verfärbung wahrnehmen.

Zubereitung der Infusionslösung

Die rekonstituierte Lösung sollte mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %-Glucose-Lösung für Injektionszwecke verdünnt werden, um eine finale Infusionskonzentration zwischen 1 mg/ml und 6 mg/ml zu erreichen. Unabhängig von der zu verabreichenden Empliciti-Dosis sollte das Volumen der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder der 5 %-Glucose-Lösung für Injektionszwecke so angepasst werden, dass es 5 ml/kg Körpergewicht des Patienten nicht übersteigt.

Berechnen Sie das benötigte Volumen (ml) des Verdünnungsmittels (entweder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %-Glucose-Lösung für Injektionszwecke), um die Infusionslösung für den Patienten herzustellen.

Entnehmen Sie das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus jeder Durchstechflasche bis zu einem maximalen Volumen von 16 ml aus der 400-mg-Durchstechflasche und maximal 12 ml aus der 300-mg-Durchstechflasche. Jede Durchstechflasche ist leicht überfüllt, um genügend entnehmbares Volumen zu gewährleisten.

Überführen Sie die entnommenen Volumina aller Durchstechflaschen, die für die berechnete Dosis dieses Patienten benötigt werden, in einen einzigen Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin, der das berechnete Volumen an Verdünnungsmittel enthält. Mischen Sie die Infusion vorsichtig durch manuelles Drehen. Nicht schütteln.

Empliciti ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Verwerfen Sie die übrige unbenutzte Lösung in der Durchstechflasche.

### Anwendung

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

Die Empliciti-Infusion ist kompatibel mit:

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

Empliciti sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min für die 10-mg/kg-Dosierung und 3 ml/min für die 20-mg/kg-Dosierung gestartet werden. Falls die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit wie in Tabellen 3 und 4 beschrieben schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

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

insgesamt 24 Stunden bei 20 °C 25 °C und Raumlicht aufbewahrt werden. Diese Zeitspanne von 8 Stunden sollte die Zeitdauer für die Infusion des Arzneimittels mit beinhalten.

### Entsorgung

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

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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

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

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

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In der im Assessment Report veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [3]:

- Als wichtige identifizierte Risiken werden Infusionsreaktionen, Infektionen und zusätzliche primäre Malignitäten genannt.
- Als wichtige potentielle Risiken werden Hypersensibilität gegen das Arzneimittel und anaphylaktische Reaktionen genannt.
- In der Rubrik fehlende Informationen wird die Sicherheit bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion genannt.

Als Aktivitäten bezüglich der Sicherheitsbedenken werden ausschließlich routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten in Form der Gebrauchs- und Fachinformation genannt (vgl. Tabelle 3-27).

Tabelle 3-27. Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Keine
Infektionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine



Zusätzliche primäre Malignitäten	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Hypersensibilität und anaphylaktische Reaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2	Keine

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der CHMP Assessment Report vom 25.07.2019 [3].

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.4.7 referenziert.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. EMA (2019): Emplciti - Produktinformation. [Zugriff: 03.09.2019]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190823145838/anx\\_145838\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190823145838/anx_145838_de.pdf).
3. EMA (2019): CHMP extension of indication variation assessment report, Empliciti (elotuzumab), Procedure No. EMEA/H/C/003967/II/0012.

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

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

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

Tabelle 3-28: 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	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung mit Elotuzumab sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden [...]“.</p> <p>(S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.“</p> <p>(S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> mit Stand vom August 2019.

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

Die Anwendung von Empliciti® setzt gemäß Fachinformation hauptsächlich regelhafte ärztliche Leistungen voraus, die nicht unmittelbar und ausschließlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängen [1]. Des Weiteren sind die erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen in Form der Prämedikation bereits in den abzurechnenden EBM-Ziffern enthalten und werden durch diese abgebildet.

Gemäß Fachinformation von Elotuzumab ist die Einleitung und Überwachung der Behandlung von einem Arzt vorzunehmen und Empliciti® ausschließlich für die intravenöse Anwendung bestimmt [1]. Die mit der Infusionstherapie verbundenen ärztlichen Leistungen werden gegenwärtig durch den EBM in Kapitel 2.1 *Infusionen, Transfusionen, Reinfusionen, Programmierung von Medikamentenpumpen* abgebildet und durch die EBM-Ziffern 02100 (*Infusion*) und 02101 (*Infusionstherapie*) abgedeckt.

Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von Empliciti® gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 3. Quartals 2019 zugrunde [2].

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

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

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 3. Quartal 2019) abgebildet sind [2].

### 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. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2019. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf).