

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Carfilzomib (Kyprolis®)*

Amgen GmbH

### **Modul 3 A**

*Kombination mit Daratumumab und Dexamethason [...] zur  
Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die  
mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.*

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

Stand: 13.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	96
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	114
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	119
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	120
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	121
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	123
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	123
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	130
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	131
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	131
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	145
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	146
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	146
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	146
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	151

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 3-1: Kriterien zur Therapieindikation (SLiM-CRAB Kriterien).....	16
Tabelle 3-2: Prognose nach dem ISS .....	18
Tabelle 3-3: Prognostische Relevanz genetischer Marker .....	18
Tabelle 3-4: Responsekriterien der IMWG .....	19
Tabelle 3-5: Definition einer Krankheitsprogression und eines klinischen Rezidivs nach den Kriterien der IMWG, 2016 .....	22
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) (Jahr 2016).....	31
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2016) .....	32
Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische 10-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2016) .....	32
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 10-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre.....	33
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	97
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	105
Tabelle 3-18: 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).....	108
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .....	112
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	114
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	131
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	147

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des Multiplen Myeloms .....	15
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2015 bis 2016) .....	32
Abbildung 3-3: Anteile Lenalidomid-vorbehandelter und -refraktärer Patienten pro Therapielinie im Jahr 2019 .....	35

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2L	zweite Therapielinie (second Line)
3L	dritte Therapielinie (third Line)
4L	vierte Therapielinie (fourth Line)
5L+	fünfte oder höhere Therapielinie (fifth or higher Line)
AL	myelomassozierte Leichtketten (Amyloid Light-Chain)
ARDS	akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CA	chromosomale Abnormalitäten
ca.	circa
cm	Centimeter
CR	komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia and Bone Lesions)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom
d. h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
dFLC	Differenz der freien Leichtketten (Difference between involved and uninvolved Free Light-Chains)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DRd	Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason

DSF	Durchstechflasche / Durchstechflaschen
DVd	Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
ERd	Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESRD	End Stage Renal Disease
etc.	et cetera
FLC	freie Leichtketten (Free Light-Chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde (hour)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDT	Hochdosismethotherapie
HKP	Hartkapsel / Hartkapseln
HR	Hazard Ratio
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
i.v.	intravenös
IC	Inhibitory Constant
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International statistical Classification of Diseases and related health problems)
IMiD	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
Kd	Carfilzomib und Dexamethason

KdD	Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Normgröße
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
O.I.s.	Oncology Information Service
OAT	Organo-Anion-Transporter
P-gp	P-Glykoprotein
p.o.	oral (per os)
Pat.	Patient / Patienten
Pck	Packung / Packungen
PD	fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	partielle Remission (Partial Response)
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

PVd	Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason
PZN	Pharmazentralnummer
R-ISS	überarbeitetes Internationales Staging System (Revised International Staging System)
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom
S.	Seite
s.c.	subkutan
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	≥ 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark (S), Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene / nicht betroffene Leichtkette; Li), ≥ 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT Bildgebung (M)
SMM	schwelendes multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma)
St	Stück
TAB	Tablette / Tabletten
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
u. a.	unter anderem
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase-Enzym
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
Vd	Bortezomib und Dexamethason
VDoxo	Bortezomib und pegyliertes liposomales Doxorubicin
vgl.	vergleiche
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)

ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (KdD) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) auf Grundlage der Zulassungsstudie CANDOR dargestellt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

KdD ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Amgen 2020).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 11.10.2019 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-176) (G-BA 2019). Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die folgenden ZVT bestimmt:

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

Amgen sieht die Zweifachkombinationen Rd und Vd als nicht mehr zweckmäßig im Anwendungsgebiet an. Der G-BA beschloss für die ZVT KRd, Kd, DVd sowie DRd gegenüber den Zweifachkombinationen Rd bzw. Vd im Anwendungsgebiet je einen beträchtlichen Zusatznutzen (G-BA 2018a, 2018b, 2019). Für die Kombination ERd wurde gegenüber Rd ein geringer Zusatznutzen beschlossen (G-BA 2016). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften wider, welche die oben genannten Dreifachkombinationen und die Zweifachkombination Kd als Therapien im Anwendungsgebiet empfehlen (DGHO 2018; Kumar 2020; Moreau 2017).

Für das vorliegende Dossier wird die vom G-BA am 15.02.2018 mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete Zweifachkombination Kd als ZVT herangezogen. Der beträchtliche Zusatznutzen basiert auf einem klinisch bedeutsamen Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben (PFS) sowie einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Krankheits- und Therapie-spezifischen Symptomatik.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (G-BA 2019). Ergänzende Informationen wurden den G-BA-Beschlüssen zu Carfilzomib, Daratumumab und Elotuzumab sowie den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) entnommen (DGHO 2018; G-BA 2016, 2018a, 2018b; Kumar 2020; Moreau 2017).

### **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. Amgen 2020. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2020. Data on file.

2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Leitlinie - Multiples Myelom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 11.12.2020.
3. 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. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. 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). Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. 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). Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-176. Wirkstoff Carfilzomib. Data on file.
7. Kumar S. K., Callander N. S., Baljevic M. et al. 2020. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): multiple myeloma, Version 2.2021 - 09. September 2020. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site), abgerufen am: 11.12.2020.
8. Moreau P., San-Miguel J. F., Sonneveld P. et al. 2017. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (Supplement 4), S. iv52-iv61.

## 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.*

### **Überblick zur Erkrankung**

Das multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung, die im überwiegenden Teil der Fälle als unheilbar gilt. Typischerweise ist die Erkrankung durch eine unkontrollierte Vermehrung entarteter Plasmazellen gekennzeichnet, die gesteigerte Mengen an monoklonalen, meist funktionslosen Immunglobulinen (M-Proteine) produzieren. Die Erkrankung ist durch heterogene Krankheitsverläufe mit regelhaft wiederkehrenden Rezidiven (Rückfällen), zunehmender Refraktärität und von einer stark die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomatik gekennzeichnet.

### **Risikofaktoren**

Zu den anerkannten Risikofaktoren für ein multiples Myelom gehören unter anderem Alter und Geschlecht. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt in der achten Lebensdekade (Palumbo 2011a; Palumbo 2011b; RKI 2019a). Für Männer besteht im Vergleich zu Frauen eine höhere Inzidenz, die sich in den meisten Statistiken unabhängig von Alter und Ethnizität wiederfindet (Lamerz 2017; RKI 2019a). Als weitere mögliche Risikofaktoren werden unter anderem eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Benzol sowie Adipositas und chronische Infektionen diskutiert. Eine familiäre Häufung ist selten, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko konnte jedoch für Verwandte ersten Grades nachgewiesen werden. Zudem sind Unterschiede im Erkrankungsrisiko verschiedener Ethnien bekannt. So ist die Inzidenzrate in der schwarzen Bevölkerung höher als in der kaukasischen Bevölkerung. Die chinesische Bevölkerung weist die geringste Inzidenz auf (Landgren 2006; Wallin 2011).

### **Krankheitsverlauf und Diagnosekriterien**

Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist bisher nicht vollständig geklärt. Alle Patienten zeigen bereits in Vorstufen der Erkrankung genetische Veränderungen, die für das Entstehen von entarteten Plasmazellen mit verantwortlich sind. Die Auslöser dieser genetischen Instabilitäten sind derzeit nicht abschließend untersucht. Die entarteten Plasmazellen produzieren im überwiegenden Teil der Fälle gesteigerte Mengen an monoklonalen, meist funktionslosen Immunglobulinen oder Immunglobulin-Fragmente, die als sogenannte M-Proteine (Paraproteine monoklonaler Plasmazellen) bezeichnet werden (DGHO 2018).

Dem symptomatischen multiplen Myelom scheint regelhaft eine asymptomatische Vorstufe voranzugehen, das sogenannte MGUS-Stadium (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) (Abbildung 3-1). In dieser Erkrankungsphase sind meist bereits geringe Mengen an monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar und M-Proteine zeigen sich bereits als pathologischer „Peak“ (sog. M-Gradient) in der Serumprotein-Elektrophorese oder

als monoklonale Bande in der Immunfixationselektrophorese (Durie 2018; Landgren 2009; Palumbo 2011a; Weiss 2009). An die MGUS schließt sich eine weitere asymptomatische Phase von unterschiedlicher Dauer an, in der die Erkrankung aber bereits als Myelom eingestuft wird und die sich durch eine höhere Tumormasse von der MGUS abgrenzt (DGHO 2018; Kyle 2010; Moreau 2017b; Palumbo 2014b; Rajkumar 2014). Diese Phase wird als schwelendes multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma, SMM) bezeichnet und ist mit einem deutlich höheren Progressionsrisiko zum multiplen Myelom von etwa 10 % pro Jahr – im Vergleich zu ca. 1 % pro Jahr bei der MGUS – verbunden (Kyle 2007) (Abbildung 3-1). Im Gegensatz zum meist symptomatischen multiplen Myelom wird eine Therapie der Erkrankung in den asymptomatischen Stadien MGUS und SMM aktuell in deutschen und internationalen Leitlinien außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen (Anderson 2016; DGHO 2018; Kumar 2017; Ludwig 2014a; Moreau 2017b; Rajkumar 2014).

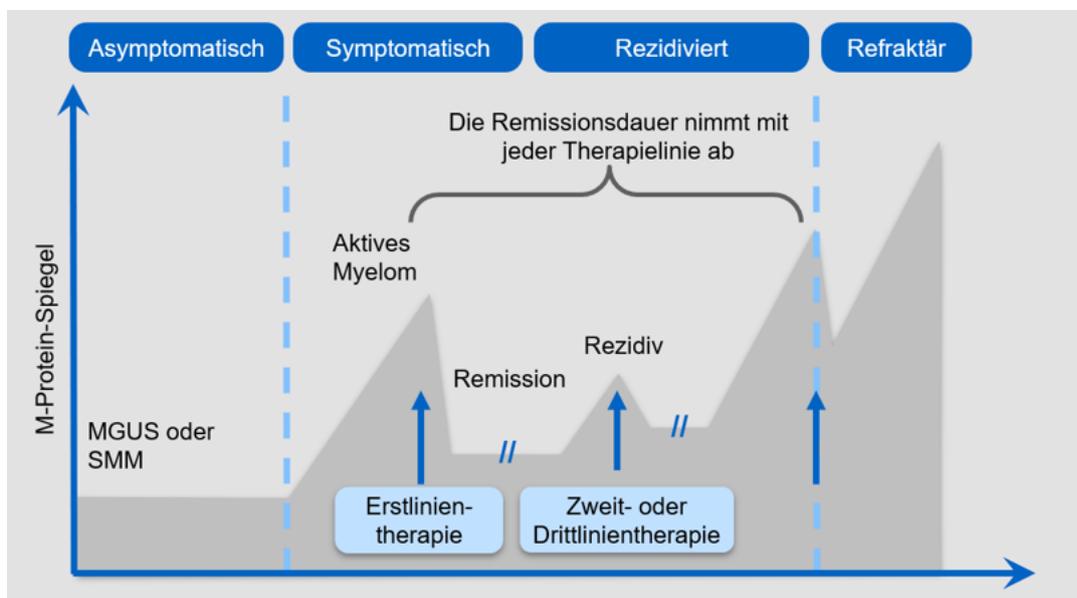


Abbildung 3-1: Typischer klinischer Verlauf des Multiplen Myeloms

In der Regel erleiden die Patienten mehrere Rezidive und werden im Laufe der Erkrankung therapierefraktär.

MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; SMM: schwelendes multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma)

Quelle: (Durie 2018; Kumar 2004)

Beim symptomatischen multiplen Myelom führt die unkontrollierte Ausbreitung der Plasmazellen bereits zu einem M-Proteinnachweis im Serum und / oder Urin und einer die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigenden Symptomatik. Diese umfasst oftmals anämiebedingte Fatigue, durch Knochendestruktion verursachte Schmerzen, pathologische Frakturen und Auswirkungen der Hyperkalzämie – sowie teils schwerwiegende Infektionen, welche durch eine Immunsuppression aufgrund von sekundärem Antikörpermangel mitbedingt sind. Die vermehrt gebildeten Immunglobuline / -Fragmente (klonale Leichtketten) werden glomerulär filtriert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zur Ausscheidung über den Urin (mögliches Symptom: schäumender Urin) und / oder zu Ausfällungen im distalen Tubulus mit einer Nierenfunktionsverschlechterung bis hin zum Nierenversagen (Durie 2018; Gentile 2012; Kyle 2009).

Eine Begleiterscheinung der fortgeschrittenen Myelomerkrankung kann zudem das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (auch extramedullary disease) sein. Weichteilplasmozytome können in verschiedenen Geweben auftreten. Häufig sind Weichteilgewebe nahe dem Achsenskelett, aber auch Leber, Niere, Haut, Brust, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem, Lymphknoten oder die oberen Atemwege davon betroffen (Varettoni 2010).

Weiterhin kann eine myelomassoziierte Leichtketten-(AL)-Amyloidose, bedingt durch Ablagerung fehlgefalteter M-Proteine in Organen wie z. B. dem Herz, im peripheren Nervensystem oder im Magen-Darm-Trakt entstehen. In weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien kann das multiple Myelom in eine Plasmazelleukämie übergehen. Dies ist eine äußerst maligne hämatologische Erkrankung, die mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist (Jelinek 2015). Darüber hinaus bringen wiederkehrende Rezidive und eine zunehmende Refraktärität gegenüber den Therapieoptionen eine stete Verschlechterung der Lebensqualität mit sich und führen in der Regel zum Tod des Patienten (Durie 2018; Engelhardt 2020; Jakubowiak 2012; Kumar 2004; Kumar 2012; Orłowski 2013) (Abbildung 3-1). Häufigste Todesursache sind erkrankungsbedingte Infektionen gefolgt von Blutungen und Nierenversagen (Oshima 2001).

### Therapieindikation

Das therapiebedürftige multiple Myelom ist gemäß aktuellen Leitlinien (DGHO 2018; Ludwig 2014a) wie folgt definiert:

Vorliegen klonaler Plasmazellen im Knochenmark  $\geq 10\%$  oder eines Plasmozytoms und

Erfüllung mindestens eines SLiM-CRAB Kriteriums: „myeloma defining events“ („SLiM“) und myelominduzierte Ereignisse (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen, „CRAB“) (Tabelle 3-1)

**SLiM** steht für **S**  $\geq$  Sixty percent ( $\geq 60\%$ ) klonale Plasmazellen im Knochenmark, **Li** = Leichtkettenquotient im Serum  $> 100$  (betroffene / nicht betroffene Leichtkette) und **M**  $\geq 1$  fokale Läsion  $> 1$  cm in der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Hierbei handelt es sich um Biomarker, die ebenfalls für eine Therapieinitiierung herangezogen werden.

Tabelle 3-1: Kriterien zur Therapieindikation (SLiM-CRAB Kriterien)

Kriterium	Definition
<b>Myelomdefinierende Biomarker (SLiM)</b>	
(S) Knochenmarkinfiltration	$\geq 60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
(Li) Freie Leichtketten	Ratio der freien Leichtketten im Serum $> 100$ (betroffene / nicht betroffene Leichtkette)
(M) Fokale Läsion im MRT	$> 1$ fokale Läsion $> 1$ cm in der MRT Bildgebung

Kriterium	Definition
<b>CRAB</b>	
(C) Hyperkalzämie	Serum-Calciumspiegel > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes
(R) Niereninsuffizienz	CrCl < 40 ml pro Minute oder Serum-Kreatinin > 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
(A) Anämie	Hämoglobin < 10 g/dl oder $\geq 2$ g/dl unterhalb des unteren Normwertes
(B) Knochenläsionen	$\geq 1$ osteolytische Läsion mittels Röntgenaufnahmen, CT oder PET-CT
cm: Centimeter; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CT: Computertomographie; dl: Deziliter; g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; µmol: Mikromol Quelle: modifiziert nach (DGHO 2018; Rajkumar 2014)	

Weitere Behandlungsindikationen sind das Vorliegen myelombedingter Schmerzen, eines Hyperviskositätssyndroms oder anderer Komplikationen, die durch das Zurückdrängen des multiplen Myeloms gelindert werden können. Des Weiteren ist eine Therapie auch dann indiziert, wenn eine rezidivierende schwere Infektion vorliegt oder Komplikationen auftreten, deren Nicht-Behandlung eine weitere Verschlechterung der Symptomatik bzw. Organfunktion hervorrufen (DGHO 2018).

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

### Stadieneinteilung und Prognose

Die Prognose des multiplen Myeloms hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Alter des Patienten, seines Allgemeinzustandes, den Komorbiditäten, dem Stadium bzw. der Aggressivität der Erkrankung sowie zytogenetischen Faktoren oder dem Ansprechen auf die Therapie sowie der Vorbehandlung (Majer 2019; Rajkumar 2013). Hinsichtlich des Ansprechens auf eine medikamentöse Behandlung stellen insbesondere die Refraktärität und die Toxizität auf vorherige Therapien wesentliche, die Prognose beeinflussende, Faktoren dar. Aktuell werden multiple Myelom Patienten mit Hilfe des Internationalen Staging Systems (ISS) in drei prognostische Stadien eingeteilt. Hierbei werden die  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und der Serum-Albumin-Wert zum Diagnosezeitpunkt als prognostische Tumormarker berücksichtigt (DGHO 2018; Greipp 2005; Kumar 2004; Kumar 2012; Moreau 2017b; Orłowski 2013). Die International Myeloma Working Group (IMWG) empfiehlt für klinische Studien jedoch seit 2015 die Verwendung eines überarbeiteten ISS (Revised International Staging System; R-ISS), das bestimmte chromosomale Abnormalitäten (CA) sowie den Biomarker Laktatdehydrogenase (LDH) als weitere Risikofaktoren berücksichtigt. Hiermit können die Patientensubgruppen besser definiert und die Prognose des Patienten akkurater bestimmt werden (Palumbo 2015). Patienten im Stadium III (ISS und R-ISS) haben dabei eine kürzere Lebenserwartung als Patienten im Stadium I oder II (ISS oder R-ISS)

(Tabelle 3-2) (DGHO 2018; Moreau 2017b; Palumbo 2015; Terpos 2010). Wie die Daten auf Basis der R-ISS zeigen, haben die neuen Therapieoptionen, wie z. B. Carfilzomib, die Prognose von Patienten mit multiplem Myelom verbessert (Tabelle 3-2) (DGHO 2018).

Tabelle 3-2: Prognose nach dem ISS

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
<b>Stadium I</b>	61	82	55
<b>Stadium II</b>	44	62	36
<b>Stadium III</b>	29	40	24

IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); R-ISS: überarbeitetes Internationales Staging System (Revised International Staging System)  
Quelle: (DGHO 2018)

In der Zulassungsstudie CANDOR basierte die Einteilung in Hochrisiko- und Standardrisiko-Gruppen primär auf dem R-ISS der IMWG. Dabei erfolgt die Zuordnung eines Patienten zur Hochrisiko-Gruppe, wenn eine der genetischen Mutationen t(4; 14) oder t(14; 16) vorliegt oder eine Deletion 17p nachweisbar ist (Tabelle 3-3) (DGHO 2018). Die mediane Lebenserwartung liegt in dieser Hochrisiko-Gruppe bei weniger als drei Jahren. Patienten ohne derartige Charakteristika werden weiterhin der Standardrisiko-Gruppe zugeordnet. Sie haben eine mediane Lebenserwartung von sieben bis zehn Jahren (Kapoor 2011; Rajkumar 2018). Weitere Marker, wie z. B. Hyperdiploidie (günstig), t(14, 20) und ampl1q21 (ungünstig), oder Prognose-Scores auf Grundlage von Genexpressionsprofilen, sind prognostisch relevant, werden jedoch aktuell nicht flächendeckend eingesetzt (DGHO 2018).

Tabelle 3-3: Prognostische Relevanz genetischer Marker

Hochrisiko	Standardrisiko
del(17p) t(4; 14) t(14; 16)	Alle anderen

Quelle: (DGHO 2018)

### Therapieziele

Für die Therapie der Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom ist das primäre Ziel, eine bestmögliche tiefe Remission in Verbindung mit einer schnellen Symptomkontrolle sowie einer Stabilisierung oder Verbesserung der mit dem Myelom einhergehenden Komplikationen zu erreichen. Dabei spielt auch die Berücksichtigung des patientenindividuellen Krankheitszustands und der jeweiligen Lebenssituation sowie die Umgehung kurz- und langfristig belastender Behandlungsnebenwirkungen eine wichtige Rolle. Insbesondere das

Erreichen einer langfristigen progressionsfreien Überlebenszeit stellt jedoch ein wesentliches Behandlungsziel für alle Patienten mit multiplem Myelom dar (DGHO 2018).

Das Ansprechen auf eine Therapie wird im Zuge der Verlaufskontrolle überprüft. Ziel ist eine möglichst tiefe und dauerhafte Remission. Tabelle 3-4 zeigt die fünf Responsekriterien der IMWG, mit deren Hilfe die Remission und damit das Ansprechen einer Behandlung bestimmt werden kann (DGHO 2018). Diese international akzeptierten Remissionskriterien (Durie 2006; Kumar 2016) erlauben darüber hinaus eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen (DGHO 2018).

Tabelle 3-4: Responsekriterien der IMWG

Status	Kriterien				
	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immun-fixation	freie Leichtketten (FLC-Quotient)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
stringente komplette Remission (sCR) (alle Kriterien erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	Nicht nachweisbar	≤ 5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
komplette Remission (CR) (alle Kriterien erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin		Nicht nachweisbar	≤ 5 %
sehr gute partielle Remission (VGPR) (alle Kriterien erfüllt)	≥ 90 % Reduktion im Serum <u>und</u> < 100 mg/24 h im Urin <u>oder</u> kein M Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar			
partielle Remission (PR)	≥ 50 % Reduktion im Serum <u>und</u> ≥ 90 % Reduktion im Urin <u>oder</u> < 200 mg/24 h im Urin		> 50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30 % und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar
stabile Erkrankung (SD)	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				

	Kriterien				
Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	freie Leichtketten (FLC-Quotient)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
progrediente Erkrankung (PD) (mindestens ein Kriterium erfüllt, oder neue Symptome <sup>a</sup> )	≥ 25 % Anstieg im Serum <u>und</u> absolut ≥ 0,5 g/dl und / oder ≥ 25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24 h		≥ 25 % Anstieg der dFLC im Serum, absolut um mindestens 100 mg	Neuauftreten oder Progression	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥ 10 %
Refraktärität (Ergänzung)	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				
<p>a: weitere Kriterien sind: Neuauftreten oder Progression ossärer Manifestationen, myelombedingte Hyperkalzämie</p> <p>CR: komplette Remission (Complete Response); dFLC: Differenz der freien Leichtketten (Difference between involved and uninvolved Free Light-Chains); dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten (Free Light-Chain); g: Gramm; h: Stunde (hour); mg: Milligramm; PD: fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease); PR: partielle Remission (Partial Response); sCR: stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)</p> <p>Quelle: (DGHO 2018)</p>					

Nach den bestehenden IMWG Kriterien können Patienten grundsätzlich eine vollständige Remission erreichen. Dennoch liegt bei der großen Mehrheit der Patienten eine minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease; MRD) vor, die mit molekularbiologischen Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachzuweisen ist. Für molekularbiologische und durchflusszytometrische Laboranalysen hat inzwischen eine Vereinheitlichung stattgefunden (DGHO 2018). In einer aktuellen Metaanalyse korreliert MRD-Negativität mit einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit und einem längeren Gesamtüberleben (Munshi 2017). Bisher sind die Ergebnisse der MRD-Analysen nicht prädiktiv, jedoch prognostisch relevant für die weitere Therapie (DGHO 2018).

Als Standardbehandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms gilt nach wie vor und soweit möglich die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDT / ASCT) nach Induktionstherapie (Attal 1996; Attal 2015; Palumbo 2014a). Trotz der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel impliziert dieses Therapieschemata im Vergleich zu einer ausschließlich medikamentösen Therapie eine höhere Rate kompletter Remission, eine verbesserte Ansprechtiefe sowie eine längere progressionsfreie Überlebenszeit (DGHO 2018). Wichtige Eignungskriterien für die Hochdosischemotherapie sind das biologische Alter, gute Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbiditäten (DGHO 2018; Merz 2016; Straka 2016). Für neu diagnostizierte Patienten, die initial als nicht transplantabel eingestuft werden, stehen aktuell Zweifach- und Dreifachkombinationen zur Verfügung. Diese Kombinationen umfassen Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason, Bortezomib mit Melphalan und Prednison, Bortezomib in Kombination mit

Lenalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, Lenalidomid mit Dexamethason, sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DGHO 2018; Janssen-Cilag 2020).

Eine tiefe und langanhaltende Remission nach Beendigung der Therapie korreliert zwar mit einer guten Prognose, in der Krankheitsprogression des multiplen Myeloms entwickeln sich jedoch zunehmend Resistenzen gegenüber den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (Durie 2018; Goldschmidt 2014; Jakubowiak 2012). Nach Progression und einem wiederholten erfolgreichen Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung kommt es aufgrund einer immer aggressiver werdenden Erkrankung zu nachfolgenden Rezidiven in immer kürzeren Zeitabständen (Agarwal 2017). Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass das Myelom durch eine hohe genetische Instabilität sowie eine komplexe klonale Evolution gekennzeichnet ist (Durie 2018; Goldschmidt 2014; Jakubowiak 2012). Grundsätzlich kann jedes Rezidiv mit einer Zunahme von Organschäden, einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Verkürzung der Gesamtüberlebenszeit assoziiert werden (Agarwal 2017; Dimopoulos 2015b).

### **Definition der Krankheitsprogression, des Rezidivs und der Refraktärität**

Aufgrund der beim multiplen Myelom häufig auftretenden Progression und insbesondere der Zunahme von refraktären Patienten ist eine klare Abgrenzung der Begriffe Krankheitsprogression, Rezidiv und Refraktärität von hoher Relevanz.

Der Zeitpunkt, zu dem eine Krankheitsprogression auftritt, kann sehr unterschiedlich sein. Dabei ist eine Progression unter Therapie genauso möglich wie eine Progression nach längerer therapiefreier Remission. Tritt die Progression nach einem vorangegangenen Therapieansprechen und später als 60 Tage nach Beendigung dieser Therapie auf, spricht man von einem Rezidiv (Sonneveld 2016). Refraktärität bezeichnet dagegen eine Progression, die sich entweder während einer laufenden Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende bemerkbar macht. Eine primäre Refraktärität liegt vor, wenn der Patient zu keinem Zeitpunkt unter Behandlung mindestens ein minimales Ansprechen (Minimal Response) erreichen konnte (Romano 2014). Tabelle 3-5 zeigt die von der IMWG erarbeiteten Definitionen für Krankheitsprogression und eines klinischen Rezidives bei Vorliegen eines multiplen Myeloms.

Tabelle 3-5: Definition einer Krankheitsprogression und eines klinischen Rezidivs nach den Kriterien der IMWG, 2016

Unterkategorie	Kriterien
Krankheitsprogression	<p>Eine Progression liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft, d. h. eine Steigerung von <math>\geq 25\%</math> gegenüber dem niedrigsten Wert eines oder mehrerer folgender Kriterien vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum-M-Protein (absolute Steigerung <math>\geq 0,5</math> g/dl)</li> <li>• Serum-M-Protein-Anstieg <math>\geq 1</math> g/dl, wenn der niedrigste Ausgangswert der M-Komponente <math>\geq 5</math> g/dl betrug</li> <li>• Urin-M-Protein (absolute Steigerung <math>\geq 200</math> mg/24 h)</li> <li>• Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absolute Steigerung <math>&gt; 10</math> mg/dl)</li> <li>• Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein sowie beteiligter FLC, Anteil von Knochenmarkplasmazellen unabhängig vom Ausgangswert (absolute Steigerung <math>\geq 10\%</math>)</li> <li>• Auftreten neuer Knochenläsion(en), <math>\geq 50\%</math> Zunahme vom Nadir gemessen über die Summe der Produkte der Durchmesser der messbaren Läsionen bei <math>&gt; 1</math> Läsion oder <math>\geq 50\%</math>-Zunahme im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion <math>&gt; 1</math> cm in der kurzen Achse</li> <li>• <math>\geq 50\%</math>-Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/<math>\mu</math>l), falls dies die einzige Messgröße der Erkrankung ist</li> </ul>
Klinisches Rezidiv	<p>Ein klinisches Rezidiv liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und / oder der Endorgandysfunktion (CRAB-Kriterien), die in Verbindung mit der zugrundeliegenden klonalen Plasmazellstörung stehen</li> <li>• Entwicklung neuer Weichteilplasmazytome oder Knochenläsionen (osteoporotische Frakturen stellen keine Progression dar)</li> <li>• Absolute Steigerung in der Größe der existierenden Plasmazytome oder Knochenläsionen. Eine absolute Zunahme ist definiert als eine Zunahme von <math>50\%</math> (und <math>\geq 1</math> cm), gemessen über die Summe der Produkte der Durchmesser der messbaren Läsionen</li> <li>• Hyperkalzämie (<math>&gt; 11</math> mg/dl)</li> <li>• Abnahme des Hämoglobins um <math>\geq 2</math> g/dl, welche nicht mit der Therapie oder anderen nicht myelombedingten Erkrankungen in Zusammenhang steht</li> <li>• Myelombedingte Zunahme des Serum-Kreatinins um <math>\geq 2</math> mg/dl ab Beginn der Therapie</li> <li>• Hyperviskosität bedingt durch Serum-Paraprotein</li> </ul>
<p>cm: Centimeter; CRAB: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia and Bone Lesions); d. h.: das heißt; dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten (Free Light-Chain); g: Gramm; h: Stunde (hour); mg: Milligramm; <math>\mu</math>l: Mikroliter</p> <p>Quelle: Modifiziert nach (Kumar 2016)</p>	

Die während des Krankheits- und Therapieverlaufs entstehenden Resistenzen der Tumorzellen gegen eingesetzte Arzneimittel führen zu einer stetigen Abnahme der Therapieoptionen (Kumar 2004; Meadows 2013; Morgan 2012). Trotz der Einführung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe in

den letzten Jahren und der damit einhergehenden Verbesserung von Therapieergebnissen, weisen viele Patienten weiterhin eine schlechte Prognose auf. Dies trifft v. a. auf solche Patienten zu, die eine Refraktärität gegen die beiden Hauptbestandteile der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Bortezomib und Lenalidomid, aufzeigen (Haroiseau 2017; Kumar 2012; Kumar 2017; Sanchez 2020). Mit Blick auf die Patienten in der Rezidivtherapie ist davon auszugehen, dass der Anteil mit einer Lenalidomid-Vorbehandlung bzw. -Refraktärität zukünftig weiter zunehmen wird (Cornell 2016; Moreau 2019; Raab 2016). Dies ist neben der Gabe in der Rezidivbehandlung auf die Zulassungserweiterung von Lenalidomid für neu diagnostizierte, nicht-transplantierbare bzw. transplantierbare Myelom-Patienten im Jahr 2017 bzw. 2019 zurückzuführen (DGHO 2018; Moreau 2017b). Aktuell ist diese Population aus Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten in den verschiedenen Phase III Studien der im frühen Rezidiv zugelassenen Therapien jedoch lediglich eingeschränkt abgebildet (Dimopoulos 2015a; Dimopoulos 2016; Lonial 2015; Moreau 2016; Moreau 2019; Palumbo 2016; Richardson 2019; San-Miguel 2014; Stewart 2015).

### **Aktuelle Therapie bei Krankheitsprogression, Rezidiv und Refraktärität**

Ob ein Myelom auf die Therapie längerfristig anspricht und wann ein Rezidiv eintritt, lässt sich für den einzelnen Patienten trotz neuer Erkenntnisse nur eingeschränkt vorhersagen. Das Auftreten eines Rezidivs kann zwischen wenigen Monaten und einigen Jahren nach Beendigung der Erstlinientherapie variieren. Ebenso sind die genauen Ursachen für die Heterogenität der rezidivierenden Verläufe nicht abschließend geklärt (Brioli 2014; Ludwig 2014b; Röllig 2015).

Wie bereits beschrieben, basiert die Therapieeinleitung beim multiplen Myelom sowohl auf dem Vorliegen klonaler Plasmazellen im Knochenmark  $\geq 10\%$  oder eines Plasmozytoms als auch dem Nachweis mindestens eines SLiM-CRAB Kriteriums. Die Ergänzung der radiologischen und serologischen Biomarker bzw. SLiM Kriterien ist insbesondere deshalb von hoher Relevanz, da sie es ermöglichen, das multiple Myelom bereits in einem früheren Stadium zu therapieren. Das Ziel dabei ist es, das Auftreten von klinisch manifesten Organschäden zu verhindern bzw. zu verzögern (DGHO 2018; Rajkumar 2014).

Grundsätzlich ist das Patientenkollektiv in der Rezidivtherapie sehr heterogen, was auf die unterschiedlichen Therapieschemata und Verläufe aus der Erstlinie zurückzuführen ist. Für die Wahl des Arzneimittels spielen bei progredienten Patienten nicht nur der Zulassungsstatus, sondern auch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinienbehandlung eine essentielle Rolle. Ist die Erstlinientherapie wirksam und verträglich, bestehen in der Zweitlinien- bzw. Rezidivtherapie die Optionen, entweder Arzneimittel aus derselben oder aus einer anderen Substanzklasse heranzuziehen. Beispielsweise wird in einer Phase II Studie derzeit untersucht, wie sich eine Wiederbehandlung mit Daratumumab auf die Wirksamkeit der Therapie bei bereits mit Daratumumab intravenös behandelten Patienten auswirkt (NCT03871829). Zeigt die erste Therapie nur eine geringe Wirksamkeit und / oder schlechte Verträglichkeit ist es zwingend notwendig, auf andere Substanzen umzusteigen. Aufgrund der zunehmenden Zahl neuer Arzneimittel sowie der möglichen Kombinationen ist eine Sequenztherapie, basierend auf dem individuellen Krankheitsbild, der Vortherapie(n) und der Komorbiditäten, möglich.

Gegenwärtig stehen für progrediente Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, mehrere zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (DGHO 2018).

Aktuelle Leitlinien geben keine eindeutige Empfehlung für die Therapie des rezidierten Myeloms (Anderson 2016; DGHO 2018; Kumar 2017), da die Wahl des Therapiebeginns und des Behandlungsregimes in dieser Situation in der Regel individuell getroffen wird. Hierbei sollten patientenspezifische sowie krankheits- und therapierelevante Faktoren berücksichtigt werden (Goldschmidt 2014). Auch speziell für die ältere Patientenpopulation wird ein individuell abgestimmter Behandlungsansatz zunehmend wichtiger, da die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit multiplem Myelom zunehmend wirksamer und sicherer werden (Fotiou 2020). Gerade in den letzten Jahren hat sich die Therapielandschaft für Patienten mit rezidiertem und / oder refraktärem multiplen Myelom erheblich verändert. Dies führt nicht nur zu einer Verbesserung von Therapieergebnissen für den Patienten, sondern auch zu einem komplexeren Auswahlprozess der geeigneten Behandlungen von Seiten des Arztes. Um eine adäquate Therapie bzw. Therapiekombination auswählen zu können, ist gemäß Sanchez et al. vor allem die Ermittlung der patientenindividuellen Empfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen Lenalidomid und Bortezomib zum Zeitpunkt des Rückfalls von hoher Relevanz. Weisen Patienten eine solche Refraktärität auf, heben Sanchez et al. u. a. Therapien mit Carfilzomib, wie bspw. KdD, hervor (Sanchez 2020).

Die Wahrscheinlichkeit, ein patientenrelevantes **Ansprechen** zu erreichen, nimmt mit jedem Rezidiv aufgrund der Entwicklung von Resistenzbildung gegenüber den zur Verfügung stehenden Medikamenten und der Biologie der Erkrankung ab (Durie 2012; Kumar 2004; Orłowski 2013). Bei der Therapiewahl sollte daher die Aggressivität der Erkrankung bzw. die Art (Wirkmechanismus) und Anzahl der vorausgegangenen Therapien sowie die Qualität und Dauer des Ansprechens auf die jeweils vorangegangene Therapielinie berücksichtigt werden (Mohty 2012; Rajkumar 2018).

Die **Lebensqualität** der Patienten verschlechtert sich mit zunehmender Krankheitsprogression (Engelhardt 2020; Jordan 2014; Mols 2012; Weisel 2020). Daher ist eine rasche Symptomkontrolle und Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit („symptomfreie Zeit“) durch eine effektive und möglichst nebenwirkungsarme Behandlung eines der wichtigsten Therapieziele. Sofern eine sehr gute partielle oder tiefere Remission nicht möglich ist, sollte zumindest eine Reduktion der Tumorlast angestrebt werden, um die Lebensqualität der Patienten möglichst zu verbessern oder eine weitere Verschlechterung zu vermeiden (DGHO 2018).

Patienten im Rezidiv befinden sich häufig in einem fortgeschrittenen Alter und schlechtem Gesundheitszustand. Letzterer wird hervorgerufen durch die Krankheitsprogression, altersbedingte Komorbiditäten und kumulierte Toxizitäten der Vortherapien. Insbesondere periphere Neuropathien gehören zu den wichtigsten krankheits- und therapiebedingten Komplikationen und sollten daher wie alle kurz- und langfristig belastenden **Nebenwirkungen** der Therapie so weit wie möglich reduziert oder sogar vermieden werden (Gay 2010; Jakubowiak 2012; Richardson 2012).

Zusammenfassend ist das multiple Myelom charakterisiert durch heterogene Krankheitsverläufe mit regelhaft wiederkehrenden Rezidiven und zunehmender Refraktärität, einer die Lebensqualität der Patienten teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung. Nach heutigem Erkenntnisstand ist eine Heilung nur in sehr seltenen Fällen möglich. Für eine erfolgreiche Therapie sollten insbesondere bei Patienten mit Rezidiven sowohl krankheits- und therapierelevante als auch patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden. Die Indikation für einen Behandlungsbeginn in dieser Situation und die Wahl der Rezidivtherapie erfolgt daher in der Regel individuell und unter Berücksichtigung des Ansprechens, der Vortherapie, der Begleiterkrankungen, der Lebensqualität und möglicher Nebenwirkungen (Ludwig 2014b; Röllig 2015). Da die Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Remission zu erreichen mit jedem Rezidiv abnimmt, ist es besonders im ersten Rezidiv wichtig, die Krankheit mit einer hochwirksamen und gut verträglichen Therapie zu behandeln, zu kontrollieren und ein möglichst tiefes Ansprechen zu erreichen, um nachfolgende Rezidive so lange wie möglich zu verzögern (Durie 2012; Kumar 2004; Orłowski 2013). Die Relevanz eines möglichst frühen Zugangs zu den wirksamsten Behandlungen ist insbesondere dadurch gegeben, dass lediglich ca. vier von zehn Myelom-Patienten eine Drittlinienbehandlung erreichen (Yong 2016).

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sowie der individuellen Therapieziele und Behandlungsstrategien, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen, sehr effektiven und gut verträglichen Therapieregimen. Nur eine breite Auswahl an Therapieoptionen erlaubt eine flexible und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie die spezifischen Herausforderungen des vielfältigen Krankheitsbildes angepasste Therapie, um eine weitere Krankheitsprogression möglichst lange aufzuschieben und die Lebensqualität weitestgehend zu verbessern oder zumindest zu erhalten.

Aufgrund des in den frühen Therapielinien stattfindenden Lenalidomid-Einsatzes sind Myelom-Patienten in der weiteren Therapielinie Lenalidomid-vorbehandelt bzw. -refraktär (DGHO 2018; Mateos 2020; Moreau 2017b; Moreau 2019; Raab 2016; Richardson 2019). In der ESMO Leitlinie wird ein Wechsel auf ein immunmodulierende Substanz (IMiD)-freies Therapieregime nach einer vorherigen IMiD-basierten Therapielinie empfohlen (Moreau 2017b). Aktuell gibt es explizit für diese Patientenpopulation nur wenige adäquat geprüfte Therapieregime und damit einen besonderen therapeutischen Bedarf (Moreau 2017b; Moreau 2019)

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu*

*bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Carfilzomib hat sich im Anwendungsgebiet des rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myeloms bereits in der Zweifachkombination Kd sowie in der Dreifachkombination KRd nach Markteinführung etabliert. Beiden Kombinationen hat der G-BA im Jahr 2018 aufgrund seiner Vorteile einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt (G-BA 2018b). Bei der Dreifachkombination KRd spiegeln sich diese Vorteile v. a. durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie einzelner positiver Aspekte hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Bei der Zweifachkombination Kd basiert der Zusatznutzen ebenso auf einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, mehreren positiven Effekten auf die Krankheits- und Therapiespezifische Symptomatik sowie Anhaltspunkten für eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese Ergebnisse der beiden Kombinationen spiegeln sich auch in den aktuellen Leitlinien wider, in denen KRd und Kd als Therapien im Anwendungsgebiet empfohlen werden (DGHO 2018; Kumar 2020; Moreau 2017b).

Grundsätzlich ist das rezidivierte und / oder refraktäre multiple Myelom als Anwendungsgebiet von einer Vielzahl verschiedener Substanzklassen, die miteinander kombiniert werden können, gekennzeichnet (Chim 2018). Trotz der verfügbaren neuen Wirkstoffe ist die Prognose für die betroffenen Patienten weiterhin schlecht (Harousseau 2017; Kumar 2012; Kumar 2017). Daher ist die Auswahl einer individuellen optimalen Kombination und/oder Sequenz aus Kombinationen im Zuge der Behandlung für den Patienten weiterhin von herausragender Bedeutung (Chim 2018). Um eine solch flexible und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasste, bestmögliche Therapie gewährleisten zu können, besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an einer größtmöglichen Erweiterung der Auswahl an effektiven und gut verträglichen Therapieregimen. In der Therapielandschaft des rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myeloms rücken aktuell unter anderem Patienten mit einer Lenalidomid-Refraktärität in den Fokus. In einem Vergleich von Studien unterschiedlicher Therapieregime zeigte sich, dass das mediane PFS besonders bei Patienten mit Lenalidomid-Refraktärität deutlich verringert war (7,8 bis 9,5 Monate) im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation (11,2 bis 19 Monate) (Moreau 2017a; Richardson 2019; Spencer 2018; Usmani 2018). Hierdurch ergibt sich ein besonderer Bedarf an neuen und effektiven Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Laut medizinischen Experten sind hier vor allem solche Therapieregime notwendig, die keine IMiD, insbesondere Lenalidomid, beinhalten, da IMiD-haltige Folgetherapien nach einer Lenalidomid-Vorbehandlung eine geringere Aktivität aufzeigen können (ASH 2019; Moreau 2017b). Der Einsatz von Dreifachkombinationen wie KdD ohne IMiD (insbesondere Lenalidomid-freie Regime) spielt somit eine immer wichtigere Rolle in der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplen Myelom (ASH 2019).

Zusätzlich zu Lenalidomid werden bei der Behandlung des multiplen Myeloms häufig auch Bortezomib-basierte Kombinationen als Standardtherapie eingesetzt (DGHO 2018; Facon 2018; Moreau 2017b). Besonders Patienten mit einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid und Bortezomib haben daher eine schlechte Prognose (Harousseau 2017; Kumar 2012; Kumar 2017). In den Studien ENDEAVOR und ASPIRE hat sich der Proteasom-Inhibitor Carfilzomib bei Bortezomib-refraktären Patienten als effektive Behandlungsoption in der Folgetherapie gezeigt.

Durch die neue Kombination KdD wird nicht nur generell Patienten mit rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myelom eine weitere effektive Therapieoption zur Verfügung gestellt, sondern auch der besondere therapeutische Bedarf bei Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten gedeckt. Darüber hinaus stellt KdD derzeit eine der wenigen Dreifachkombinationen dar, die weder Lenalidomid noch Bortezomib enthält und somit auch für Patienten, die bereits refraktär auf Bortezomib sind, eine effektive Therapieoption bietet. In der neuen Leitlinie des NCCN wird KdD für vorbehandelte Patienten als bevorzugtes Therapiergime der Kategorie 1 empfohlen (Kumar 2020).

### Überleben und Ansprechen

Ende 2015 wurde die Dreifachkombination KRd zugelassen. Diese zeigte bei Rezidivpatienten eine bis dahin nicht erreichte signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % gegenüber Rd und eine signifikante Verlängerung des PFS um 8,7 Monate auf 26,3 Monate. Anfang 2016 erhielt Carfilzomib die Zulassung für die Zweifachkombination Kd. Auch für diese Kombination konnte gegenüber Vd eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 7,6 Monate sowie eine signifikante Verlängerung des PFS um 9,3 Monate nachgewiesen werden. In beiden Studien konnte ein bereits bestehender signifikanter Vorteil PFS in einem zeitlich früheren Datenschnitt mit einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben in einem späteren Datenschnitt bestätigt werden (ASPIRE 1. Datenschnitt PFS Hazard Ratio (HR) = 0,690, 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,570; 0,834],  $p < 0,0001$ ; Gesamtüberleben 3. Datenschnitt HR = 0,794, 95 %-KI [0,667; 0,945],  $p = 0,0046$  und ENDEAVOR PFS 1. Datenschnitt HR = 0,533, 95 %-KI [0,437; 0,651],  $p < 0,0001$ ; Gesamtüberleben 3. Datenschnitt HR = 0,791, 95 %-KI [0,648; 0,964],  $p = 0,0100$ ) (Amgen 2015b, 2016b, 2017c, 2017d). Die Vorteile hinsichtlich des PFS von KRd und Kd konnten auch für Patienten, die älter als 75 Jahre sind, aufrechterhalten werden (Fotiou 2020).

Da viele verfügbare Dreifachkombinationen Lenalidomid beinhalten, stehen insbesondere für Patienten, für die eine IMiD-haltige Therapie nicht in Frage kommt, z. B. aufgrund patientenbedingter Faktoren (Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Komorbiditäten oder Kontraindikation) oder therapiebedingter Faktoren (vorherige Substanzexposition, Unverträglichkeit, Toxizitäten, Refraktärität) Bortezomib-haltige Regime, hauptsächlich die Zweifachkombination Vd (Nooka 2015) und die Dreifachkombination DVd (Palumbo 2016) zur Verfügung. Kd ist bisher die einzige Zweifachkombination, die im direkten klinischen Head-to-Head-Vergleich gegenüber Vd geprüft wurde. Die mit Carfilzomib (Kd) gezeigte Verdopplung des kompletten Ansprechens sowie des PFS, die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und die deutlich reduzierte Rate schwerer peripherer Neuropathien

gegenüber Bortezomib unterstreichen die hohe Wirksamkeit dieser Substanz. Des Weiteren weist Kd Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf, die sich in Verbesserungen im globalen Gesundheitsstatus sowie der kognitiven, körperlichen und sozialen Funktion widerspiegeln (Dimopoulos 2015a).

### **Morbidität**

Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom leiden aufgrund ihres höheren Alters und fortgeschrittenen Krankheitszustands oft unter mehreren Komorbiditäten. Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen über 50 % der Patienten mindestens eine Komorbidität auf und mit jeder Therapielinie wächst dieser Anteil (Yong 2015). Nierenfunktionsstörungen gehören mit bis zu 40 % zu den häufigsten krankheitsbedingten Komplikationen des rezidivierten Myeloms (Burnette 2013; Fukushima 2011; Kleber 2009; Krejci 2011; Richardson 2005). Etwa 10 % dieser Patienten erleiden ein akutes Nierenversagen und benötigen eine Dialyse. Aufgrund der Nierentoxizität kann z. B. Lenalidomid in dieser Situation nur dosisreduziert eingesetzt werden. In solchen Fällen ist jedoch eine umgehende Behandlung mit einem effektiven und rasch wirkenden Medikament angezeigt, denn eine schnelle Tumorreduktion und Minimierung der nephrotoxischen M-Proteine ist für den Therapieerfolg entscheidend (DGHO 2018). Daher ist in dieser Therapiesituation ein rasch wirkender Proteasom-Inhibitor, entweder nur in Kombination mit Dexamethason allein (Kd) oder auch in der Dreifachkombination (KdD) besonders geeignet, um die Tumorlast deutlich zu verringern. Weitere Umstände, die eine Therapie mit Lenalidomid erschweren sind z. B. das Vorliegen von Risikofaktoren für tiefe Beinvenenthrombosen oder Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen. Liegt zudem eine durch Bortezomib oder Bortezomib-Kombinationen bedingte Vorschädigung (insbesondere periphere Neuropathien) oder eine myelombedingte periphere Neuropathie vor (ca. 3 % bis 15 % der Patienten sind betroffen) (Ludwig 2014a; Richardson 2009), gibt es derzeit wenige Therapiealternativen. Gerade periphere Neuropathien gehören zu den häufigsten und schweren Komplikationen im Therapieverlauf, die bis zu einer vollkommenen Unselbstständigkeit / Pflegebedürftigkeit der Patienten führen können (Hurtz 2014) und unbedingt vermieden werden sollen (Richardson 2012) (siehe hierzu auch Abschnitt „Sicherheit“).

Insgesamt sind aufgrund der vielfachen Komorbiditäten und des erhöhten Risikos für Begleiterkrankungen effiziente und gut verträgliche Lenalidomid- und Bortezomib-freie Substanzkombinationen weiterhin dringend erforderlich.

### **Lebensqualität**

Die Symptomatik des multiplen Myeloms geht bei fortschreitender Erkrankung, steigender Anzahl an Komorbiditäten und mit zunehmender Refraktärität gegenüber der Therapie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einher (Acaster 2013; Jordan 2014; Mols 2012; Weisel 2020). Eine Interaktion mit der Lebensqualität besteht jedoch nicht nur bei den Variablen Krankheitsstadium, Therapieansprechen und Komorbidität, sondern auch bei Alter und Therapielinie. Dies bestätigen auch die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Engelhardt et al., welche zeigen, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf allen Funktions- und Symptomskalen mit zunehmender Anzahl der Therapielinien verschlechtert

(Engelhardt 2020). Die Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität ist daher eines der wichtigsten Therapieziele beim rezidierten multiplen Myelom. Eine rasche Symptomkontrolle und eine Ausweitung der progressionsfreien Zeit („symptomfreie Zeit“) stehen dabei ebenso im Vordergrund wie die Minimierung der Nebenwirkungen der Behandlung. Fatigue, Knochenschmerzen, unspezifische Schmerzen, Kribbeln und Benommenheit werden von Myelompatienten als besonders unangenehm bewertet (Mols 2012). Starke Schmerzen und erhebliche Einschränkungen der Alltagsaktivitäten wie beispielsweise Schreiben, Gehen oder Greifen nach Gegenständen erleben die betroffenen Patienten als belastend. Diese Einschränkungen machen die Erkrankung für den Patienten allgegenwärtig (Hurtz 2014). Zahlreiche Studien bestätigen den negativen Einfluss peripherer Neuropathien auf die Lebensqualität der Patienten (Beijers 2016; Mols 2014). So zeigte Beijers et al. eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung aller Funktionsskalen und der globalen Skala „Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität“ des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30). Auch Angstsymptome und Anzeichen einer Depression wurden bei bis zu einem Viertel der Myelompatienten beschrieben (Bumeder 2017; Molassiotis 2011). Daher bedarf es effektiver und zugleich besser verträglicher Substanzen, die einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität leisten können.

### **Sicherheit**

Therapiebedingte Toxizitäten können einen Behandlungsabbruch oder Dosisanpassungen notwendig machen und eine erfolgreiche Therapie erschweren. Besonders nach mehreren durchlaufenen Therapielinien und Einsatz verschiedener Substanzen können kumulative Toxizitäten auftreten. Im schlimmsten Fall stehen keine Therapiealternativen mehr zur Verfügung, die ein vertretbares Nutzen-Risiko-Profil aufweisen. Eine der wichtigsten therapiebedingten Komplikationen bei der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms sind periphere Neuropathien (oft in Folge einer Behandlung mit Bortezomib (-Kombinationen)), Thrombozytopenien, Neutropenien, Infektionen und gastrointestinale Erkrankungen (Gay 2010; Jakubowiak 2012).

Bis zu 75 % der Myelompatienten leiden an einer teilweise irreversiblen therapiebedingten peripheren Neuropathie, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen kann (Beijers 2016; Cavaletti 2010; Mohty 2010; Richardson 2012). Eine schwere periphere Neuropathie tritt in bis zu 13 % der Fälle unter einer Bortezomib-Therapie auf. Sie kann mit starken Schmerzen oder einer Einschränkung der Selbstversorgung verbunden sein, aber auch Hilfsmittel erforderlich machen und teilweise lebensbedrohlich sein (Grad  $\geq 3$ ) (Facon 2007; Jakubowiak 2012; Martin 2013; Palumbo 2006; Palumbo 2008; Palumbo 2011a; Richardson 2005; Waage 2010; Wijermans 2010). Selbst Patienten, die eine periphere Neuropathie Grad 2 erfahren, berichten von Symptomen, die ihren Alltag einschränken (Richardson 2006). Auch bei subkutaner (s.c.) Applikation von Bortezomib treten häufig Neurotoxizitäten auf. In klinischen Studien kam es noch bei 6 % der Patienten zu einer schweren peripheren Neuropathie (Grad  $\geq 3$ ) (Moreau 2011). Carfilzomib kann dieses Problem umgehen, da es nur eine minimale Off-target-Aktivität besitzt, die zu Nervenschädigungen führen könnte.

Lenalidomid wirkt myelosuppressiv und kann zu Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsrisiko führen. Eine Grad 3 / 4 Neutropenie bzw. Thrombozytopenie tritt bei ca. 35 % bzw. 13 % der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie auf (Dimopoulos 2009). Diese Therapienebenwirkungen können zwar meist durch Dosisanpassung und / oder die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren vermieden oder behandelt werden, dennoch können sie eine optimale Wirksamkeit beeinträchtigen. Lenalidomid und Thalidomid erhöhen zudem das Risiko für z. T. lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen. Zudem wurden bei Lenalidomid-vorbehandelten Patienten mehr Zweitneoplasien sowie akute myeloische Leukämien und Morbus Hodgkin beobachtet (Celgene 2020). Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit einer mäßig oder stark eingeschränkten Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden Dosisanpassungen empfohlen, um die Verträglichkeit der Substanz zu gewährleisten (Celgene 2020; DGHO 2018).

### **Fazit**

Durch Carfilzomib kann der hohe Bedarf an effizienten Therapien beim rezidierten und / oder refraktären multiplen Myelom, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen, gedeckt werden. KdD stellt mit seinem positiven Nutzen-Risiko-Profil neben KRd und Kd nicht nur eine weitere effektive Therapiekombination für Patienten mit rezidierten und / oder refraktären multiplen Myelom im Allgemeinen dar. Sie bietet insbesondere auch für Patienten, die refraktär auf Bortezomib und Lenalidomid sind oder aufgrund von Komorbiditäten oder Nebenwirkungen dafür nicht geeignet sind, eine neue wirksame Behandlungsoption, die weder Lenalidomid noch Bortezomib enthält.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung und repräsentiert weniger als 2 % aller Krebserkrankungen in Deutschland (RKI 2019a).

## Quellen zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz

### *Epidemiologisches Krebsregister des Robert Koch-Instituts*

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des multiplen Myeloms (Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10 C90.-) in Deutschland wurde die 12. Auflage der gemeinsamen Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) „Krebs in Deutschland für 2015 / 2016“ verwendet, in der Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer ausgewertet wurden (RKI 2019a). Diese Analysen sind in Fachkreisen anerkannt und wurden bereits in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib in der Indikation multiples Myelom herangezogen (Amgen 2015a, 2016a, 2017a, 2017b; G-BA 2018b). Weitere Daten wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI entnommen, die auf den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer basiert (RKI 2019b).

### *Inzidenz*

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) (Jahr 2016)

	<b>Gesamt</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>
<b>Inzidenz<sup>a</sup></b>	6.910	3.000	3.910
a: In der Auswertung wurden alle Erkrankungen des „Plasmozytoms und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen“ mit der ICD-10-C90 berücksichtigt. Hierzu zählen die Codes C90.0 (Multiples Myelom), C90.1 (Plasmazellenleukämie), C90.2 (Extramedulläres Plasmozytom) und C90.3 (Solitäres Plasmozytom). Quelle: (RKI 2019a)			

Die Inzidenz des multiplen Myeloms wurde für das Jahr 2016 auf 6.910 Neuerkrankungen geschätzt (Tabelle 3-6) (RKI 2019a).

Das multiple Myelom tritt allgemein etwas häufiger bei Männern auf (Lamerz 2017; RKI 2019a). Dies spiegelt sich auch in der geschlechtsspezifischen Inzidenz wider, wonach 56,6 % der Neuerkrankungen im Jahr 2016 Männer betrafen (RKI 2019a).

Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko für das multiple Myelom stark an (Abbildung 3-2), dementsprechend lag im Jahr 2016 das mittlere Erkrankungsalter bei 74 Jahren für Frauen bzw. 72 Jahren für Männer (RKI 2019).

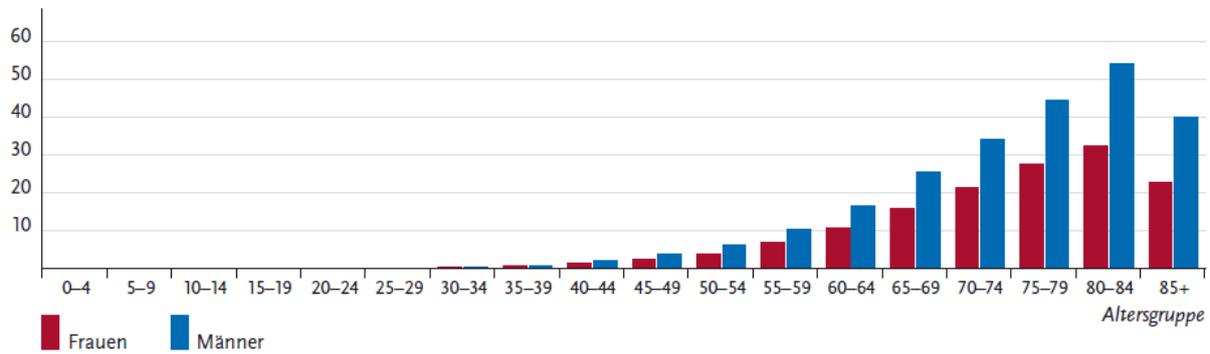


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) in Deutschland nach Geschlecht (Jahr 2015 bis 2016)

Quelle: (RKI 2019a)

### 5-Jahresprävalenz

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2016)

	Gesamt	Weiblich	Männlich
<b>5-Jahresprävalenz</b>	22.400	9.800	12.600
Quelle: (RKI 2019a)			

Die 5-Jahresprävalenz erfasst alle noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu am multiplen Myelom erkrankt waren. Für das Jahr 2016 wurde eine 5-Jahresprävalenz von 22.400 Patienten vom RKI veröffentlicht (Tabelle 3-7) (RKI 2019a).

### 10-Jahresprävalenz

Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische 10-Jahresprävalenz in Deutschland (Jahr 2016)

	Gesamt	Weiblich	Männlich
<b>10-Jahresprävalenz</b>	32.900	14.600	18.300
Quelle: (RKI 2019a)			

Die 10-Jahresprävalenz erfasst alle noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorangegangenen zehn Jahre neu am multiplen Myelom erkrankt waren. Für das Jahr 2016 wurde eine 10-Jahresprävalenz von 32.900 Patienten ermittelt (Tabelle 3-8) (RKI 2019a).

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

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate, werden im Folgenden die Inzidenz sowie 10-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben (Tabelle 3-9). Im Vergleich zur 5-Jahresprävalenz stellt die 10-Jahresprävalenz aktuell die beste Grundlage zur Prävalenzschätzung des multiplen Myeloms dar, da auch solche Patienten erfasst werden, die länger als fünf Jahre erkrankt sind. Auf diese, inzwischen vom ZfKD bzw. RKI bereitgestellten Daten, weist das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) u. a. in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pomalidomid mit Verfahrensbeginn am 15.06.2019 explizit hin (IQWiG 2019).

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 10-Jahresprävalenz für die nächsten fünf Jahre

Publizierte Daten <sup>a</sup>			Prognose <sup>b</sup>					
2011	2015	2016	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Inzidenz</b>								
6.775	7.133	6.910	7.022	7.050	7.078	7.106	7.135	7.163
<b>10-Jahresprävalenz</b>								
29.326	32.389	32.900	35.030	35.583	36.145	36.716	37.296	37.886
a: Daten basieren auf einer Datenbankabfrage beim ZfDK mit Datenstand vom 17.12.2019, Abrufdatum: 26.10.2020 b: Prognose basiert auf eigener Ermittlung der mittleren jährlichen Steigerungsrate: Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2011-2016): $\sqrt[5]{\frac{\text{Fallzahl Inzidenz 2016}}{\text{Fallzahl Inzidenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6910}{6775}} - 1 = 1,00395 - 1 = 0,40 \%$ Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2015-2016): $\frac{\text{Fallzahl Prävalenz 2016}}{\text{Fallzahl Prävalenz 2015}} - 1 = \frac{32.900}{32.389} - 1 = 1,01577 - 1 = 1,58 \%$ Dargestellte Werte sind aufgerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen. ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut Quelle: (RKI 2019b; RKI 2019a), eigene Berechnung								

Ausgehend von einer Inzidenz von 6.775 Patienten im Jahr 2011 beträgt das ermittelte jährliche Wachstum von 2011 bis 2016 0,40 %. Mittels der anschließenden linearen Fortschreibung ergibt sich hieraus für das Jahr 2020 eine Inzidenz von 7.022 Patienten und für das Jahr 2025 eine Inzidenz von 7.163 Patienten (Tabelle 3-9). Für das Jahr 2020 prognostizieren das RKI und die GEKID basierend auf einer linearen Trend-Fortschreibung der vergangenen zehn Jahre eine Inzidenz von 7.600 Patienten (RKI 2019a). Die ermittelte Prognose für das Jahr 2020 liegt somit unter der vom RKI prognostizierten Inzidenz.

Es wird angenommen, dass die seit 2015 neu vorhandenen Therapieoptionen durch das Erreichen deutlich längerer Remissionsphasen Einfluss auf die Prävalenz haben können. Aus diesem Grund wurden für die Berechnung der jährlichen Steigerungsrate die aktuellsten verfügbaren Jahre 2015 und 2016 als Basis gewählt. Für die 10-Jahresprävalenz beträgt das jährliche Wachstum somit 1,58 % (Tabelle 3-9). Mittels der linearen Fortschreibung ergibt sich

für das Jahr 2020 eine prognostizierte 10-Jahresprävalenz von 35.030 Patienten und für das Jahr 2025 von 37.886 Patienten (Tabelle 3-9). Für die 10-Jahresprävalenz liegen von Seiten des RKI keine Prognosen vor, die als Referenzwert herangezogen werden könnten.

### **Anteil Lenalidomid-vorbehandelter und -refraktärer Patienten**

#### ***TherapieMonitor Multiples Myelom des Oncology Information Services (O.I.s.)***

Eine Analyse des TherapieMonitors Multiples Myelom des O.I.s. für die Jahre 2016 bis 2019 wurde herangezogen (O.I.s. 2020), um zu ermitteln, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die zum einen bereits mit Lenalidomid vorbehandelt wurden und zum anderen auf Lenalidomid refraktär waren. Innerhalb des TherapieMonitors werden Therapieverläufe von Patienten mit multiplem Myelom retrospektiv und anonymisiert dokumentiert, die aus einer repräsentativen Stichprobe von Universitätskliniken, nicht-universitären Kliniken sowie niedergelassenen Hämatonkologen in Deutschland stammen. In den Jahren 2016 bis 2019 nahmen im Durchschnitt insgesamt ca. 53 Zentren an der Datenerhebung teil. Speziell für das Jahr 2019 konnten 70 dokumentierende Zentren für das erste Halbjahr und 58 Zentren für das zweite Halbjahr verzeichnet werden.

Für die herangezogene Analyse wurden alle Patienten ab Januar 2016 bis einschließlich Dezember 2019 einbezogen, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Diagnose multiples Myelom
- Zweite oder spätere Therapielinie
- Innerhalb der Patientenakte als rezidiert / refraktär dokumentiert

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Einschlusskriterien konnten für das aktuellste Erhebungsjahr 2019 insgesamt 2.095 Patienten für die Auswertung herangezogen werden. Basierend auf dieser behandelten Jahresprävalenz aus einer repräsentativen Stichprobe wurde der Anteil der Lenalidomid-vorbehandelten sowie der Anteil der Lenalidomid-refraktären Myelom-Patienten pro Therapielinie ermittelt (siehe Abbildung 3-3). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die einzelnen Patienten einer longitudinalen Beobachtung unterlagen, weshalb sie innerhalb der Analyse mehrfach auftreten können. Pro Jahr können die Patienten somit mehrere Therapielinien durchlaufen, was dazu führt, dass die Gesamtzahl der therapierten Patienten innerhalb der Linien die angegebene Jahresprävalenz übersteigt und damit größer als 100 % ist (O.I.s. 2020).

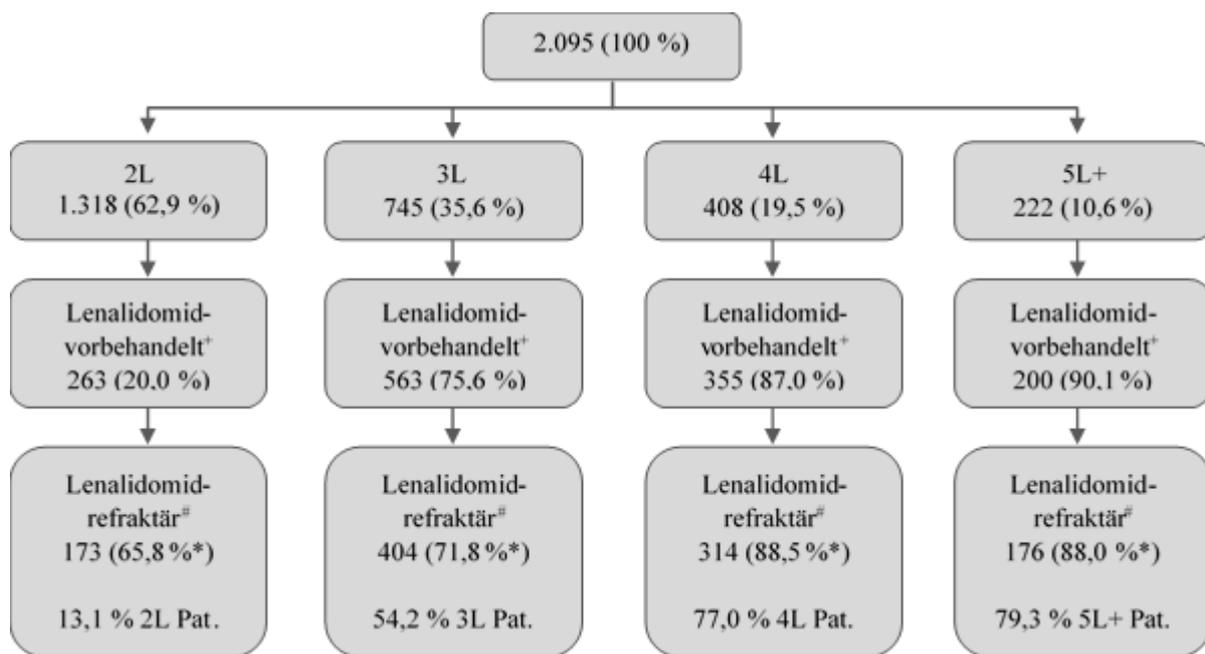


Abbildung 3-3: Anteile Lenalidomid-vorbehandelter und -refraktärer Patienten pro Therapielinie im Jahr 2019

<sup>+</sup>Vorbehandlung schließt jede Linie davor ein

<sup>#</sup>refraktär nach IMWG Kriterien

\*Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Lenalidomid-vorbehandelten Patienten pro Linie

2L: zweite Therapielinie (second Line); 3L: dritte Therapielinie (third Line); 4L: vierte Therapielinie (fourth Line); 5L+: fünfte oder höhere Therapielinie (fifth or higher Line); IMWG: International Myeloma Working Group; Pat: Patienten

Quelle: (O.I.s. 2020)

Aufgrund neuer Therapieoptionen ist in den letzten Jahren zu beobachten, dass der Anteil der Patienten, die in einer späteren Linie behandelt werden, leicht zunimmt, wohingegen der Anteil der Patienten in der zweiten Linie abnimmt (O.I.s. 2020). Während sich im Jahr 2016 bspw. noch ein Anteil von 34,3 % in der dritten Linie befand, waren es im Jahr 2019 35,6 % (vierte Linie: 16,2 % vs. 19,5 %; fünfte Linie: 9,5 % vs. 10,6 %). Die Behandlung mit Lenalidomid in der ersten Linie hat in den letzten Jahren zugenommen und im Jahr 2019 waren 20 % der Patienten in der zweiten Linie Lenalidomid vorbehandelt. Davon konnten nach IMWG Kriterien 65,8 % als Lenalidomid-refraktär eingestuft werden. Auf alle Patienten in der zweiten Linie bezogen, waren dies 13,1 % der Patienten. Wird der Anteil über alle Linien hinweg betrachtet, so waren im Jahr 2019 38,9 % ( $n = 814 / n = 2095$ ) der Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplen Myelom von einer Lenalidomid-Refraktärität betroffen (O.I.s. 2020).

Die aufgezeigten Daten aus dem TherapieMonitor Multiples Myelom bestätigen die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 beschriebene Thematik der Lenalidomid-Refraktärität, die bereits ab der zweiten Linie von Relevanz ist.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason	5.434 bis 8.093 <sup>a</sup>	4.700 bis 7.000 <sup>b</sup>
a: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der GKV-Patienten berechnet (86,5 %). b: Anzahl der GKV-Patienten wurde in den vorangegangenen Nutzenbewertungen zum Wirkstoff Carfilzomib bereits festgelegt (G-BA 2018a) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, bereits festgelegt (G-BA 2018a). Die Zielpopulation von KdD stellt keine neue Patientenpopulation dar und entspricht der Zielpopulation von KRd und Kd.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	gering	4.700 bis 7.000
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb des Anwendungsgebiets. Die Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegt demnach bei 4.700 bis 7.000 Patienten (G-BA 2018a). Die tatsächlich zu erwartende Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Carfilzomib in Frage kommen, ist deutlich geringer. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist abschließend aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich. Weitere Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen sind dem Abschnitt 3.3.6 zu entnehmen.

KdD weist im Vergleich zu Kd einen geringen Zusatznutzen auf (siehe Modul 4A).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen

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

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

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

Zur Beschreibung und Charakterisierung des multiplen Myeloms in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 wurde relevante Fachliteratur durch eine orientierende Recherche identifiziert.

Zur epidemiologischen Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.3 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Als Ergebnis wurde die Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI und der GEKID als verlässliche und von Experten anerkannte Quelle identifiziert (RKI 2019a). Aus dieser Publikation wurden bundesweit erhobene Daten der Krebsregister der Bundesländer zu Inzidenz, Prävalenz und Prognosen für die zu erwartende Änderung für die nächsten fünf Jahre ermittelt. Die Daten wurden Ende des Jahres 2019 publiziert und basieren auf den Jahren 2015 / 2016. Diese Datenquelle wurde in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib sowie zahlreichen weiteren Verfahren zum multiplen Myelom herangezogen. Weitere Daten wurden anhand einer interaktiven Abfrage aus der Datenbank des ZfKD des RKI entnommen. Die Datenbank weist Schätzungen der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Patienten mit Krebs in Deutschland auf und basiert auf epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (RKI 2019b). Die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde aus den Beschlüssen des G-BA zu dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib entnommen (G-BA 2018a).

Des Weiteren wurden zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer Lenalidomid Vortherapie oder Lenalidomid Refraktärität die Ergebnisse aus dem TherapieMonitor Multiples Myelom herangezogen. Dabei handelt es sich um ein Versorgungsforschungsprojekt des O.I.s.,

in welchem seit 2004 repräsentative deutschlandweite Daten von Patienten mit multiplem Myelom erhoben werden (O.I.s. 2020). Mit dem Ziel, die Versorgungsrealität besser abbilden und untersuchen sowie innovative Therapien entwickeln und einführen zu können, dokumentiert der TherapieMonitor therapeutische Verläufe von Patienten mit multiplem Myelom, die aus einer repräsentativen Stichprobe von Behandlungszentren (Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser, niedergelassene Hämato-Onkologen in Deutschland) hervorgehen. Die erfassten Patientendaten umfassen dabei demographische und Morbiditätsdaten, den Allgemeinzustand, das Stadium der Erkrankung, eine Risikoeinschätzung, diagnostische Methoden und Werte sowie therapeutische Maßnahmen.

Innerhalb der Datenerhebung des O.I.s. können ggf. Limitationen in Form von Selektionsbias vorliegen, die einerseits auf die Auswahl der Zentren, andererseits auf die Auswahl der Patienten zurückzuführen sind. Da die Teilnahme an der Datenerhebung auf freiwilliger Basis erfolgt und somit nicht von allen Myelom-Behandlungszentren in Deutschland durchgeführt wird, kann eine Restriktion der Repräsentativität der Studienresultate vorliegen. Eine solche Einschränkung kann des Weiteren auf eine fehlende oder unzureichende Dokumentation von Patienten zurückgeführt werden. Die verwendete Datenbank bzw. die daraus hervorgehende Stichprobe aus dem TherapieMonitor ist jedoch so konstruiert, dass sie die Verteilung der behandelten Prävalenz auf die einzelnen Zentren adäquat wiedergibt und die klinische Realität der Behandlung des multiplen Myeloms in Deutschland repräsentiert. Somit bietet die herangezogene Stichprobe insgesamt eine hohe Repräsentativität und damit einhergehend eine hohe externe Validität. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte behandelte Prävalenz in Deutschland ist damit gegeben (O.I.s. 2020).

### 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. Acaster S., Gaugris S., Velikova G. et al. 2013. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 21 (2), S. 599–607.
2. Agarwal A., Chow E., Bhutani M. et al. 2017. Practical considerations in managing relapsed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 17 (2), S. 69–77.
3. American Society of Hematology (ASH) 2019. Triple drug combination delays disease progression in people with stubborn multiple myeloma. Verfügbar unter: <https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2019/triple-drug-combo-delays-drug-prog-in-stubborn-myeloma-people>, abgerufen am: 11.12.2020.

4. Amgen 2015a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 3 A. Stand: 15.12.2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15\\_Modul3A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15_Modul3A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
5. Amgen 2015b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Stand: 15.12.2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1247/2015-12-15\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1247/2015-12-15_Modul4A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
6. Amgen 2016a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 3 A. Stand: 29.07.2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1649/2016-07-29\\_Modul3A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1649/2016-07-29_Modul3A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
7. Amgen 2016b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Stand: 29.07.2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1650/2016-07-29\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1650/2016-07-29_Modul4A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
8. Amgen 2017a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 3 A. Stand: 14.08.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2023/2017-08-14\\_Modul3A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2023/2017-08-14_Modul3A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 17.06.2020.
9. Amgen 2017b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 3 B. Stand: 14.08.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2024/2017-08-14\\_Modul3B\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2024/2017-08-14_Modul3B_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 17.06.2020.
10. Amgen 2017c. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Stand: 14.08.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 07.06.2020.
11. Amgen 2017d. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 B. Stand: 14.08.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14\\_Modul4B\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
12. Anderson K. C., Alsina M., Atanackovic D. et al. 2016. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, Version 3. 2016. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 14 (4), S. 389–400.
13. Attal M., Harousseau J.-L., Stoppa A.-M. et al. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. The New England Journal of Medicine 335 (2), S. 91–97.

14. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. 2015. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). Oral Abstract Session: 731. Clinical Autologous Transplantation: Results I. Abstract 391. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Verfügbar unter: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/scheduler/Paper78452.html>, abgerufen am: 11.12.2020.
15. Beijers A. J., Vreugdenhil G., Oerlemans S. et al. 2016. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24 (6), S. 2411-2420.
16. Brioli A., Melchor L., Cavo M. et al. 2014. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 165 (4), S. 441–454.
17. Bumeder I. und Oduncu F. S. 2017. Kapitel: Lebensqualität. S. 236-241, in: Straka, C. und Dietzfelbinger, H. (Hrsg.), *Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Germering/München: Zuckschwerdt.
18. Burnette B. L., Dispenzieri A., Kumar S. K. et al. 2013. Treatment trade-offs in myeloma: a survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies. *Cancer* 119 (24), S. 4308–4315.
19. Cavaletti G. und Jakubowiak A. J. 2010. Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. *Leukemia & Lymphoma* 51 (7), S. 1178–1187.
20. Celgene 2020. Fachinformation zu REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: November 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
21. Chim C. S., Kumar S. K., Orlowski R. Z. et al. 2018. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 32 (2), S. 252–262.
22. Cornell R. F. und Kassim A. A. 2016. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation* 51 (4), S. 479–491.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Leitlinie - Multiples Myelom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 11.12.2020.
24. Dimopoulos M. A., Chen C., Spencer A. et al. 2009. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus

- dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23 (11), S. 2147–2152.
25. Dimopoulos M. A., Moreau P., Palumbo A. et al. 2015a. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the phase III study ENDEAVOR. *The Lancet Oncology* 17 (1), S. 27–38.
  26. Dimopoulos M. A., Oriol A., Nahi H. et al. 2016. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 375 (14), S. 1319–1331.
  27. Dimopoulos M. A., Orłowski R. Z., Facon T. et al. 2015b. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 100 (1), S. 100–106.
  28. Durie B. G. 2018. Concise review of the disease and treatment options. Multiple myeloma. 2018 edition: International Myeloma Foundation. Verfügbar unter: <https://www.myeloma.org/sites/default/files/resource/ConciseReview.pdf>, abgerufen am: 11.12.2020.
  29. Durie B. G., Harousseau J.-L., Miguel J. S. et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20 (9), S. 1467–1473.
  30. Durie B. G., Moreau P., Sonneveld P. et al. 2012. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: an IMF study. Abstract. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (15\_suppl), S. 8095.
  31. Engelhardt M., Ihorst G., Singh M. et al. 2020. Health-related quality of life (HRQoL) reported by patients with multiple myeloma (MM) in germany. Poster. 34. Deutscher Krebskongress, Berlin, February 19-22, 2020. Data on file.
  32. Facon T., Dimopoulos M. A., Dispenzieri A. et al. 2018. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131 (3), S. 301–310.
  33. Facon T., Mary J. Y., Hulin C. et al. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomised trial. *The Lancet* 370 (9594), S. 1209–1218.
  34. Fotiou D., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M. et al. 2020. Multiple myeloma: current and future management in the aging population. *Maturitas* 138, S. 8–13.
  35. Fukushima T., Nakamura T., Iwao H. et al. 2011. Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events. *Anticancer Research* 31 (6), S. 2297–2302.

36. Gay F. und Palumbo A. 2010. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncology* 27 (Suppl 1), S. 43-52.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. 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). Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
39. Gentile M., Recchia A. G., Mazzone C. et al. 2012. Emerging biological insights and novel treatment strategies in multiple myeloma. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 17 (3), S. 407–438.
40. Goldschmidt H., Raab M. S., Neben K. et al. 2014. Strategien beim rezidierten/refraktären multiplen Myelom. *Der Onkologe* 20 (3), S. 250–256.
41. Greipp P. R., San-Miguel J. F., Durie B. G. et al. 2005. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (15), S. 3412–3420.
42. Harousseau J.-L. und Attal M. 2017. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 130 (8), S. 963–973.
43. Horny H.-P. und Sotlar K. 2017. Kapitel: Formenkreis der Plasmazellneoplasien. S. 23-28, in: Straka, C. und Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multipl. Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Germering/München: Zuckschwerdt.
44. Hurtz H.-J., Knauf W., Hutzschenreuter U. et al. 2014. Multiple myeloma and neurotoxicity: patient-reported and physician-recorded findings from the german prospective TLN registry and the LyTox project. Posterdiskussion: *Multipl. Myelom II*. Poster P861. Conference: Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH. *Oncology Research and Treatment* 37 (suppl. 5), S. 286.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. IQWiG-Berichte - Nr. 814, Pomalidomid (multipl. Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 12.09.2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92->

- 975-3117/2019-06-15\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Pomalidomid-D-456.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.
46. Jakubowiak A. J. 2012. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Seminars in Hematology* 49 (3 Suppl 1), S. 1-2.
  47. Janssen-Cilag 2020. Fachinformation zu DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
  48. Jelinek T., Kryukov F., Rihova L. et al. 2015. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *European Journal of Haematology* 95 (1), S. 16–26.
  49. Jordan K., Proskorovsky I., Lewis P. et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a european, multicenter cohort study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (2), S. 417–426.
  50. Kapoor P. und Rajkumar S. V. 2011. Update on risk stratification and treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *International Journal of Hematology* 94 (4), S. 310–320.
  51. Kleber M., Ihorst G., Deschler B. et al. 2009. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *European Journal of Haematology* 83 (6), S. 519–527.
  52. Krejci M., Gregora E., Straub J. et al. 2011. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Annals of Hematology* 90 (12), S. 1441–1447.
  53. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M. et al. 2017. Multiple myeloma, Version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 15 (2), S. 230–269.
  54. Kumar S. K., Callander N. S., Baljevic M. et al. 2020. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): multiple myeloma, Version 2.2021 - 09. September 2020. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site), abgerufen am: 11.12.2020.
  55. Kumar S. K., Lee J. H., Lahuerta J. J. et al. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 26 (1), S. 149–157.
  56. Kumar S. K., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 17 (8), S. e328-e346.
  57. Kumar S. K., Therneau T. M., Gertz M. A. et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 79 (7), S. 867–874.
  58. Kyle R. A., Durie B. G., Rajkumar S. V. et al. 2010. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma:

- IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24 (6), S. 1121–1127.
59. Kyle R. A. und Rajkumar S. V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 23 (1), S. 3-9.
  60. Kyle R. A., Remstein E. D., Therneau T. M. et al. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 356 (25), S. 2582–2590.
  61. Lamerz R. 2017. Kapitel: Epidemiologie. S. 6-11, in: Straka, C. und Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Germering/München: Zuckschwerdt.
  62. Landgren O., Kyle R. A., Pfeiffer R. M. et al. 2009. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 113 (22), S. 5412–5417.
  63. Landgren O., Linet M. S., McMaster M. L. et al. 2006. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *International Journal of Cancer* 118 (12), S. 3095–3098.
  64. Lonial S., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. 2015. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 373 (7), S. 621–631.
  65. Ludwig H., Miguel J. S., Dimopoulos M. A. et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28 (5), S. 981–992.
  66. Ludwig H., Sonneveld P., Davies F. E. et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The Oncologist* 19 (8), S. 829–844.
  67. Majer I. M., Castaigne J.-G., Palmer S. et al. 2019. Modeling covariate-adjusted survival for economic evaluations in oncology. *PharmacoEconomics* 37 (5), S. 727–737.
  68. Martin T. G., Panjabi S., Kerr J. et al. 2013. Association of treatment induced peripheral neuropathy (TIPN) with treatment patterns and outcomes in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Blood* 122 (21), S. 1750.
  69. Mateos M.-V., Medhekar R., Majer I. M. et al. 2020. Evolving unmet need in patients refractory to lenalidomide: overview of the clinical trials in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 136 (Supplement 1), S. 22–23.
  70. Meadows J. P. und Mark T. M. 2013. Management of double-refractory multiple myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports* 8 (4), S. 253–260.
  71. Merz M., Jansen L., Castro F. A. et al. 2016. Survival of elderly patients with multiple myeloma-effect of upfront autologous stem cell transplantation. *European Journal of Cancer [Oxford, England: 1990]* 62, S. 1–8.

72. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 95 (2), S. 311–319.
73. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. 2012. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 26 (1), S. 73–85.
74. Molassiotis A., Wilson B., Blair S. et al. 2011. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psycho-Oncology* 20 (1), S. 88–97.
75. Mols F., Beijers T., Vreugdenhil G. et al. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (8), S. 2261–2269.
76. Mols F., Oerlemans S., Vos A. H. et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *European Journal of Haematology* 89 (4), S. 311–319.
77. Moreau P., Joshua D., Chng W. J. et al. 2017a. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31 (1), S. 115–122.
78. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. 2016. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 374 (17), S. 1621–1634.
79. Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology* 12 (5), S. 431–40.
80. Moreau P., San-Miguel J. F., Sonneveld P. et al. 2017b. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (Supplement 4), S. iv52–iv61.
81. Moreau P., Zamagni E. und Mateos M. V. 2019. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer Journal* 9 (4), S. 38.
82. Morgan G. J., Walker B. A. und Davies F. E. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews. Cancer* 12 (5), S. 335–348.
83. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Rawstron A. C. et al. 2017. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA oncology* 3 (1), S. 28–35.
84. Nooka A. K., Kastiris E., Dimopoulos M. A. et al. 2015. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 125 (20), S. 3085–3099.

85. Oncology Information Service (O.I.s.) 2020. Projekt: Analyse Lenalidomid-vorbehandelter und Lenalidomid-refraktärer Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiples Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. TherapieMonitor Multiples Myelom. Data on file.
86. Orlowski R. Z. 2013. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials. *Seminars in Oncology* 40 (5), S. 634–651.
87. Oshima K., Kanda Y., Nannya Y. et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 67 (1), S. 1-5.
88. Palumbo A. und Anderson K. C. 2011a. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 364 (11), S. 1046–1060.
89. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. 2015. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (26), S. 2863–2869.
90. Palumbo A., Bringhen S., Caravita T. et al. 2006. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet* 367 (9513), S. 825–831.
91. Palumbo A., Bringhen S., Liberati A. M. et al. 2008. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 112 (8), S. 3107–3114.
92. Palumbo A., Cavallo F., Gay F. et al. 2014a. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 371 (10), S. 895–905.
93. Palumbo A., Chanan-Khan A. A., Weisel K. et al. 2016. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 375 (8), S. 754–766.
94. Palumbo A., Mateos M. V., Bringhen S. et al. 2011b. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood Reviews* 25 (4), S. 181–191.
95. Palumbo A., Rajkumar S. V., San-Miguel J. F. et al. 2014b. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (6), S. 587–600.
96. Raab M. S., Cavo M., Delforge M. et al. 2016. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British Journal of Haematology* 175 (1), S. 66–76.

97. Rajkumar S. V. 2013. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 88 (3), S. 226–235.
98. Rajkumar S. V. 2018. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 93 (8), S. 981–1114.
99. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 15 (12), S. e538-e548.
100. Richardson P. G., Briemberg H. R., Jagannath S. et al. 2006. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (19), S. 3113–3120.
101. Richardson P. G., Delforge M., Beksac M. et al. 2012. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 26 (4), S. 595–608.
102. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M. et al. 2019. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20 (6), S. 781–794.
103. Richardson P. G., Sonneveld P., Schuster M. W. et al. 2005. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 352 (24), S. 2487–2498.
104. Richardson P. G., Xie W., Mitsiades C. et al. 2009. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (21), S. 3518–3525.
105. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GeKiD) 2019a. Krebs in Deutschland 2015/2016 (12. Ausgabe). Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf;jsessionid=AE7043FCD39555B300B80E8D13AE9EA0.1\\_cid298?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=AE7043FCD39555B300B80E8D13AE9EA0.1_cid298?__blob=publicationFile), abgerufen am: 11.12.2020.
106. Röllig C., Knop S. und Bornhäuser M. 2015. Multiple myeloma. *The Lancet* 385 (9983), S. 2197–2208.
107. Romano A., Conticello C., Cavalli M. et al. 2014. Salvage therapy of multiple myeloma: the new generation drugs. *BioMed Research International* 2014, S. 1–14.
108. Sanchez L., Barley K., Richter J. et al. 2020. Immunomodulatory drug- and proteasome inhibitor-backbone regimens in the treatment of relapsed multiple myeloma: an evidence-based review. *Expert Review of Hematology* 2020, S. 1-45.
109. San-Miguel J. F., Hungria V. T. M., Yoon S. S. et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with

- relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15 (11), S. 1195–1206.
110. Sonneveld P. und Broijl A. 2016. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 101 (4), S. 396–406.
111. Spencer A., Lentzsch S., Weisel K. et al. 2018. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 103 (12), S. 2079–2087.
112. Stewart A. K., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 372 (2), S. 142–152.
113. Straka C., Liebisch P., Salwender H. et al. 2016. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* 101 (11), S. 1398–1406.
114. Terpos E., Katodritou E., Roussou M. et al. 2010. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *European Journal of Haematology* 85 (2), S. 114–119.
115. Usmani S. Z., Mateos M.-V., Lentzsch S. et al. 2018. Efficacy of daratumumab in combination with standard of care regimens in lenalidomide-exposed or -refractory patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): analysis of the CASTOR, POLLUX, and MMY1001 studies. *Blood* 132 (Supplemental 1), S. 3288.
116. Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. 2010. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 21 (2), S. 325–330.
117. Waage A., Gimsing P., Fayers P. M. et al. 2010. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 116 (9), S. 1405–1412.
118. Wallin A. und Larsson S. C. 2011. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer [Oxford, England: 1990]* 47 (11), S. 1606–1615.
119. Weisel K., Dimopoulos M. A., Moreau P. et al. 2020. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma n. a. (n. a.)*, S. 1–10.
120. Weiss B., Abadie J., Verma P. et al. 2009. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113 (22), S. 5418–5422.
121. Wijermans P., Schaafsma M., Termorshuizen F. et al. 2010. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed

multiple myeloma: the HOVON 49 study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (19), S. 3160–3166.

122. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. 2015. Multiple myeloma management: outcomes in real-world practice. Session multiple myeloma - Clinical 3. P649. Conference: European Hematology Association (EHA) Meeting 2015 (Vienna, Austria). Verfügbar unter: [http://www.haematologica.org/content/haematol/100/supplement\\_1/1.full.pdf](http://www.haematologica.org/content/haematol/100/supplement_1/1.full.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
123. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. 2016. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British Journal of Haematology* 175 (2), S. 252–264.
124. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2019b. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Letzte Aktualisierung: 17.12.2019. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage), abgerufen am: 11.12.2020.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2 und 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  ab Zyklus 2: 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus	13 (78 Tage: je 6 Tage in 13 Zyklen)	6
Daratumumab (DARZALEX®)		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1: 8 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 2 und 16 mg/kg KG i.v. an Tag 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus Zyklus 2: 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus Zyklus 3-6: 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 (24 Tage: 5 Tage in Zyklus 1, 4 Tage in Zyklus 2, je 2 Tage in Zyklus 3-6)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1: 5 Zyklus 2: 4 Zyklus 3-6: 2 ab Zyklus 7: 1 <u>Folgejahre:</u> 1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		ab Zyklus 7: 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus	und 1 Tag ab Zyklus 7) <u>Folgejahre:</u> 13 (13 Tage: je 1 Tag)	
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 und 40 mg p.o. an Tag 22 eines 28-tägigen Zyklus  Für Patienten > 75 Jahre: 20 mg p.o an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus	13 (91 Tage: je 7 Tage in 13 Zyklen)  Für Patienten > 75 Jahre: 13 (52 Tage: je 4 Tage in 13 Zyklen)	7  Für Patienten > 75 Jahre: 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2 und 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  ab Zyklus 2: 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus	13 (78 Tage: je 6 Tage in 13 Zyklen)	6
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 eines 28-tägigen Zyklus	13 (104 Tage: je 8 Tage in 13 Zyklen)	8

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2 und 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus Zyklus 2-12: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 13: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus <u>Folgejahre<sup>b</sup>:</u> Zyklus 14-18/ 26: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 (76 Tage: je 6 Tage in Zyklus 1-12 und 4 Tage in Zyklus 13) <u>Folgejahre<sup>b</sup>:</u> 5-13 (20-52 Tage: je 4 Tage in Zyklus 14-18/ 26)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-12: 6 ab Zyklus 13: 4 <u>Folgejahre<sup>b</sup>:</u> Zyklus 14-18/ 26: 4
Lenalidomid (REVLIMID <sup>®</sup> )		25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	13 (273 Tage: je 21 Tage)	21
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		40 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus	13 (52 Tage: je 4 Tage)	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib (Bortezomib Hexal <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	8 <sup>c</sup> (32 Tage: je 4 Tage)	4
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx <sup>®</sup> )		30 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 4 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	8 <sup>c</sup> (8 Tage: je 1 Tag)	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib Hexal <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 4-8 Zyklen	4-8 (16-32 Tage: je 4 Tage)	4
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 4-8 Zyklen	4-8 (32-64 Tage: je 8 Tage)	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	13 (273 Tage: je 21 Tage)	21
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-4: 40 mg p.o. an Tag 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 5: 40 mg p.o. an Tag 1-4 eines 28-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 40 mg p.o. an Tag 1-4 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 (84 Tage: je 12 Tage in Zyklus 1-4 und je 4 Tage ab Zyklus 5) <u>Folgejahre:</u> 13 (52 Tage: je 4 Tage)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-4: 12 ab Zyklus 5: 4 <u>Folgejahre:</u> 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-2: 10 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 3: 10 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 (30 Tage: je 4 Tage in Zyklus 1-2 und je 2 Tage ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 13 (26 Tage: je 2 Tage)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-2: 4 ab Zyklus 3: 2 <u>Folgejahre:</u> 2
Lenalidomid (REVLIMID <sup>®</sup> )		25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	13 (273 Tage: je 21 Tage)	21

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		Zyklus 1-2: 28 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an Tag 1, 15 und 40 mg p.o. an Tag 8, 22 eines 28-tägigen Zyklus	13 (52 Tage: je 4 Tage)	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 16 mg/kg KG i.v.  Woche 1-8: 1 x wöchentlich  Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen  ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1  <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid (REVLIMID <sup>®</sup> )		25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	13 (273 Tage: je 21 Tage)	21
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		40 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 (29 Tage: je 2 Tage in Zyklus 3-6 und je 3 Tage ab Zyklus 7)  <u>Folgejahre:</u> 13 (39 Tage: je 3 Tage)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-2: 0 <sup>d</sup>  Zyklus 3-6: 2 <sup>d</sup>  ab Zyklus 7: 3 <sup>d</sup>  <u>Folgejahre:</u> 3 <sup>d</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 16 mg/kg KG i.v. Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Bortezomib (Bortezomib Hexal <sup>®</sup> )		1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	8 (32 Tage: je 4 Tage)	4
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	8 (53 Tage: je 6 Tage in Zyklus 1-3 und je 7 Tage ab Zyklus 4)	Zyklus 1-3: 6 <sup>d</sup> ab Zyklus 4: 7 <sup>d</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Pomalidomid (IMNOVID <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	4 mg p.o. an Tag 1-14 eines 21-tägigen Zyklus	17 (238 Tage: je 14 Tage)	14
Bortezomib (Bortezomib Hexal <sup>®</sup> )		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-8: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus ab Zyklus 9: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 8 eines 21-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 8 eines 21-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 17 (50 Tage: je 4 Tage in Zyklus 1-8 und je 2 Tage ab Zyklus 9) <u>Folgejahre:</u> 17 (34 Tage: je 2 Tage)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-8: 4 ab Zyklus 9: 2 <u>Folgejahre:</u> 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-8: 20 mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-tägigen Zyklus ab Zyklus 9: 20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9 eines 21-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9 eines 21-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 17 (100 Tage: je 8 Tage in Zyklus 1-8 und je 4 Tage ab Zyklus 9) <u>Folgejahre:</u> 17 (68 Tage: je 4 Tage)	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-8: 8 ab Zyklus 9: 4 <u>Folgejahre:</u> 4
<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: Eine Behandlung entspricht einem Zyklus. Die Behandlungen / Zyklen wurden auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>b: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>c: Laut Fachinformation ergibt sich jeweils eine Spanne für die Anzahl an Zyklen. Die angegebene Behandlungsdauer erfasst die maximal mögliche Behandlungsdauer.</p> <p>d: Unter Berücksichtigung der aktuellsten G-BA-Beschlüsse im neuen Anwendungsgebiet von Carfilzomib wird Dexamethason an den Tagen der Verabreichung von Daratumumab als Prä- bzw. Postmedikation (je 20 mg) gegeben.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; s.c.: subkutan; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a; BMS 2019; Celgene 2020a, 2020b; Hexal 2020a; Janssen-Cilag 2020)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-12 bezieht sich auf erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und für die gemäß der Zulassung KdD indiziert ist.

Carfilzomib wird zur Therapie des multiplen Myeloms in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason in 28-tägigen Zyklen eingesetzt. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergibt sich eine jährliche Therapiedauer von 13,04 Zyklen, wobei nachfolgend auf 13 Zyklen gerundet wird.

## Zu bewertendes Arzneimittel

### ***Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Daratumumab (DARZALEX®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

#### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

In 28-tägigen Zyklen wird Carfilzomib intravenös (i.v.) über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) angewendet, gefolgt von einer 12-tägigen Behandlungspause (Tag 17 bis 28). Die Behandlung mit Carfilzomib beginnt im ersten Zyklus mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) (maximale Dosis von 44 mg) an Tag 1 und 2 und wird bei guter Verträglichkeit an Tag 8, 9, 15 und 16 mit 56 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Dosis von 123 mg) fortgeführt. Ab dem darauffolgenden Zyklus 2 werden 56 mg/m<sup>2</sup> KOF Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 angewendet (Amgen 2020a). Pro Behandlung bzw. Zyklus entspricht dies einer Behandlungsdauer von sechs Tagen. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres und einen 28-tägigen Zyklus ergibt sich insgesamt, wie bereits beschrieben, eine Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

#### *Daratumumab (DARZALEX®)*

Die Verabreichung von Daratumumab erfolgt i.v. Daratumumab wird im ersten Zyklus mit einer Anfangsdosis von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) an Tag 1 und 2 eines 28-tägigen Zyklus angewendet. Bei guter Verträglichkeit der ersten beiden Infusionen wird die Behandlung im ersten Zyklus an Tag 8, 15 und 22 mit 16 mg/kg KG fortgeführt. Die Dosierung von 16 mg/kg KG wird in den darauffolgenden Zyklen beibehalten. In Zyklus 2 wird Daratumumab an Tag 1, 8, 15 und 22, in den Zyklen 3 bis 6 an Tag 1 und 15 und in den Zyklen 7 bis 13 an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht (Amgen 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht fünf Behandlungstagen in Zyklus 1, vier Behandlungstagen in Zyklus 2, zwei Behandlungstagen in Zyklus 3 bis 6 und einem Behandlungstag ab Zyklus 7. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Carfilzomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 20 mg oral (p.o.) angewendet. An Tag 22 wird eine Dosierung von 40 mg p.o. angewendet. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht somit sieben Tagen. Patienten, die älter als 75 Jahre sind, erhalten dagegen eine Dosierung von 20 mg wöchentlich nach der ersten Woche, d. h. an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus (Amgen 2020a). Für diese Patienten ergibt sich daher einer Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus von vier Tagen. Entsprechend ergibt sich insgesamt, unabhängig vom Alter der Patienten, eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

#### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

In 28-tägigen Zyklen wird Carfilzomib i.v. über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) angewendet, gefolgt von einer 12-tägigen Behandlungspause (Tag 17 bis 28). Die Behandlung mit Carfilzomib beginnt im ersten Zyklus mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Dosis von 44 mg) an Tag 1 und 2 und wird an Tag 8, 9, 15 und 16 mit 56 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Dosis von 123 mg) fortgeführt. Ab dem darauffolgenden Zyklus 2 werden 56 mg/m<sup>2</sup> KOF Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 angewendet (Amgen 2020a). Pro Behandlung bzw. Zyklus entspricht dies einer Behandlungsdauer von sechs Tagen. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres und einen 28-tägigen Zyklus ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 20 mg p.o. angewendet (Amgen 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht acht Tagen. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Carfilzomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

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

#### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

In 28-tägigen Zyklen wird Carfilzomib i.v. über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) angewendet, gefolgt von einer 12-tägigen Behandlungspause (Tag 17 bis 28). Die Behandlung mit Carfilzomib beginnt im ersten Zyklus mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Dosis von 44 mg) an Tag 1 und 2 und wird an Tag 8, 9, 15 und 16 mit 27 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 60 mg) fortgeführt. In den darauffolgenden Zyklen 2 bis 12 werden 27 mg/m<sup>2</sup> KOF Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 angewendet. Ab dem 13. Behandlungszyklus entfallen die Behandlungen an Tag 8 und 9, sodass Carfilzomib in der Dosierung 27 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1, 2, 15 und 16 angewendet wird (Amgen 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht sechs Behandlungstagen in Zyklus 1 bis 12 und vier Behandlungstagen in Zyklus 13. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres und einen 28-tägigen Zyklus ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. Hieraus ergibt sich eine abweichende Anzahl an Behandlungen im ersten und zweiten Behandlungsjahr.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Lenalidomid wird täglich von Tag 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 25 mg p.o. angewendet (Amgen 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht somit 21 Tagen. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Carfilzomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 40 mg p.o. angewendet (Amgen 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht vier Tagen. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Carfilzomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

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

In 21-tägigen Zyklen wird Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert (Hexal 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht vier Tagen.

Bei Patienten, die nicht progredient sind und die Therapie vertragen, kann eine Behandlungsdauer von bis zu acht Zyklen angewendet werden. Gemäß der Fachinformation können Patienten, für die ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde, für mindestens zwei Zyklen weiterbehandelt werden. Sinkt der M-Protein-Spiegel nach acht Zyklen weiter ab, kann die Behandlung gemäß Fachinformation ebenso fortgesetzt werden. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres und einen 21-tägigen Zyklus ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von maximal acht Zyklen bzw. Behandlungen.

*Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)*

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird an Tag 4 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt acht Zyklen in der Dosierung 30 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. angewendet (Hexal 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht einem Tag. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Bortezomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von acht Zyklen bzw. Behandlungen.

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

In 21-tägigen Zyklen wird Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert (Hexal 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht vier Tagen.

Bei Patienten, für die nach vier Zyklen ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung bestätigt wurde, kann die Therapie für maximal vier weitere Zyklen fortgesetzt werden.

Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergibt sich somit eine jährliche Anzahl von vier bis acht Zyklen bzw. Behandlungen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung 20 mg p.o. angewendet (Hexal 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht acht Tagen. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Bortezomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von vier bis acht Zyklen bzw. Behandlungen.

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

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Entsprechend der beschriebenen Berechnungen bei der Kombination KRd ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen (Celgene 2020b).

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird in der Dosierung 40 mg p.o. angewendet (Celgene 2020b). Die Behandlung mit Dexamethason beginnt in den Zyklen 1 bis 4 an Tag 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28-tägigen Zyklus. Ab dem darauffolgenden Zyklus 5 wird die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 fortgeführt. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht zwölf Tagen in Zyklus 1 bis 4 und vier Tagen ab Zyklus 5. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Lenalidomid ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

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

*Elotuzumab (Empliciti®)*

Elotuzumab wird in der Dosierung 10 mg/kg KG i.v. angewendet (BMS 2019). Die Behandlung mit Elotuzumab beginnt in den Zyklen 1 bis 2 an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus. Ab dem darauffolgenden Zyklus 3 wird die Behandlung an den Tagen 1 und 15 fortgeführt. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht vier Tagen in Zyklus 1 bis 2 und zwei Tage ab Zyklus 3. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres und einen 28-tägigen Zyklus ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von rund 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Lenalidomid wird täglich von Tag 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 25 mg p.o. angewendet (BMS 2019). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht somit 21 Tagen. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Elotuzumab ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird in den Zyklen 1 und 2 an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 28 mg p.o. angewendet. Ab dem darauffolgenden Zyklus 3 wird die Behandlung an den Tagen 1 und 15 mit je 28 mg und an den Tagen 8 und 22 mit je 40 mg

fortgeführt (BMS 2019). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht vier Tagen. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Elotuzumab ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

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

*Daratumumab (DARZALEX®)*

Daratumumab wird in der Dosierung 16 mg/kg KG i.v. angewendet (Janssen-Cilag 2020). Die Behandlung mit Daratumumab beginnt in den Wochen 1 bis 8 einmal wöchentlich und wird in den Wochen 9 bis 24 alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 9) fortgesetzt. In den darauffolgenden Wochen 25 bis zur Krankheitsprogression wird Daratumumab nur noch alle vier Wochen (erste Dosis in Woche 25) verabreicht. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht einem Tag. Es ergeben sich acht Behandlungen in den Wochen 1 bis 8, acht Behandlungen in den Wochen 9 bis 24 und sieben Behandlungen ab Woche 25. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 23 Behandlungen für das erste Behandlungsjahr. In den Folgejahren ergibt sich eine Anzahl von Behandlungen.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Entsprechend der beschriebenen Berechnungen bei der Kombination KRd ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen (Janssen-Cilag 2020).

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung 40 mg p.o. angewendet (Janssen-Cilag 2020). An den Behandlungstagen mit Gabe von Daratumumab erfolgt eine Prä- und Postmedikation mit je 20 mg Dexamethason vor bzw. nach jeder Infusion. Dexamethason wird damit in den Zyklen 1 bis 2 an den Tagen 1, 8, 15 und 22, in den Zyklen 3 bis 6 an den Tagen 1 und 15 und ab Zyklus 7 an Tag 1 gegeben. Die Arzneimittelkosten der Behandlung mit Dexamethason als Prä- und Postmedikation werden im Zuge der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt.

Als Teil der Kombinationstherapie wird Dexamethason in Zyklus 3 bis 6 an den Tagen 8 und 22 und ab Zyklus 7 an den Tagen 8, 15 und 22 verabreicht. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht zwei Tagen in Zyklus 3 bis 6 und drei Tagen ab Zyklus 7. Entsprechend der beschriebenen Berechnungen bei Lenalidomid ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen bzw. Behandlungen.

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

*Daratumumab (DARZALEX®)*

Daratumumab wird in der Dosierung 16 mg/kg KG i.v. angewendet (Janssen-Cilag 2020). Die Behandlung mit Daratumumab beginnt in den Wochen 1 bis 9 einmal wöchentlich und wird in den Wochen 10 bis 24 alle drei Wochen (erste Dosis in Woche 10) fortgesetzt. In den darauffolgenden Wochen 25 bis zur Krankheitsprogression wird Daratumumab nur noch alle

vier Wochen (erste Dosis in Woche 25) verabreicht. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht je einem Tag. Es ergeben sich neun Behandlungen in den Wochen 1 bis 9, fünf Behandlungen in den Wochen 10 bis 24 und sieben Behandlungen ab Woche 25. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 21 Behandlungen für das erste Behandlungsjahr. In den Folgejahren ergibt sich eine Anzahl von 13 Behandlungen.

#### *Bortezomib (Bortezomib Hexal®)*

In 21-tägigen Zyklen wird Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht (Janssen-Cilag 2020). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht somit vier Tagen.

Bei Patienten, für die nach vier Zyklen ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung bestätigt wurde, kann die Therapie für maximal vier weitere Zyklen fortgesetzt werden. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergibt sich eine jährliche Anzahl von acht Zyklen bzw. Behandlungen.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt acht Zyklen in der Dosierung 20 mg p.o. angewendet (Janssen-Cilag 2020). An den Behandlungstagen mit Gabe von Daratumumab erfolgt eine Prämedikation mit 20 mg Dexamethason vor jeder Infusion. Dexamethason wird damit in den Zyklen 1 bis 3 an den Tagen 1 und 8 und ab Zyklus 4 an Tag 1 gegeben. Die Arzneimittelkosten der Behandlung mit Dexamethason als Prämedikation werden, wie bei der Dreifachkombination DRd, im Zuge der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt.

Als Teil der Kombinationstherapie wird Dexamethason in Zyklus 1 bis 3 an den Tagen 2, 4, 5, 9, 11 und 12 und ab Zyklus 4 an den Tagen 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 verabreicht. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht sechs Tagen in Zyklus 1 bis 3 und sieben Tagen ab Zyklus 4. Entsprechend der beschriebenen Berechnungen bei Bortezomib ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von acht Zyklen bzw. Behandlungen.

#### ***Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Hexal®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

##### *Pomalidomid (IMNOVID®)*

Pomalidomid wird an den Tagen 1 bis 14 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung 4 mg p.o. angewendet (Celgene 2020a). Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht 14 Tagen. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres und einen 21-tägigen Zyklus ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von rund 17 Zyklen bzw. Behandlungen.

##### *Bortezomib (Bortezomib Hexal®)*

Bortezomib wird in der Dosierung 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. angewendet (Celgene 2020a). Die Behandlung mit Bortezomib beginnt in den Zyklen 1 bis 8 an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 21-tägigen Zyklus. Ab dem darauffolgenden Zyklus 9 wird die Behandlung an den Tagen 1 und 8 fortgeführt. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht vier Tagen in

Zyklus 1 bis 8 und zwei Tagen ab Zyklus 9. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Pomalidomid ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 17 Zyklen bzw. Behandlungen.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird in der Dosierung 20 mg p.o. angewendet (Celgene 2020a). Die Behandlung mit Dexamethason beginnt in den Zyklen 1 bis 8 an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des 21-tägigen Zyklus. Ab dem darauffolgenden Zyklus 9 wird die Behandlung an den Tagen 1, 2, 8 und 9 fortgeführt. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Zyklus entspricht acht Tagen in Zyklus 1 bis 8 und vier Tagen ab Zyklus 9. Entsprechend der beschriebenen Berechnung bei Pomalidomid ergibt sich insgesamt eine jährliche Anzahl von 17 Zyklen bzw. Behandlungen.

*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 3-12). 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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2 und 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an d 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  ab Zyklus 2: 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus	78

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Daratumumab (DARZALEX®)		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1: 8 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 2 und 16 mg/kg KG i.v. an Tag 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus  Zyklus 2: 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus  Zyklus 3-6: 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Zyklus  ab Zyklus 7: 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus  <u>Folgejahre:</u> 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 24  <u>Folgejahre:</u> 13
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 und 40 mg p.o. an Tag 22 eines 28-tägigen Zyklus  Für Patienten > 75 Jahre: 20 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus	91  Für Patienten > 75 Jahre: 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2 und 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  ab Zyklus 2: 56 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus	78
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 eines 28-tägigen Zyklus	104

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2 und 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  Zyklus 2-12: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  ab Zyklus 13: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus  <u>Folgejahre<sup>a</sup>:</u> Zyklus 14-18/26: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 2, 15, 16 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 76  <u>Folgejahre<sup>a</sup>:</u> 20-52
Lenalidomid (REVLIMID®)		25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		40 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin			
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	32 <sup>b</sup>
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)		30 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 4 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	8 <sup>b</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. oder s.c. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 4-8 Zyklen	16-32
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 4-8 Zyklen	32-64

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid (REVLIMID®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	273 <sup>b</sup>
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-4: 40 mg p.o. an Tag 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 5: 40 mg p.o. an Tag 1-4 eines 28-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 40 mg p.o. an Tag 1-4 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 84 <sup>b</sup> <u>Folgejahre:</u> 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab (Empliciti®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-2: 10 mg/kg KG i. v. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 3: 10 mg/kg KG i. v. an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg KG i.v. an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid (REVLIMID®)		25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		Zyklus 1-2: 28 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an Tag 1, 15 und 40 mg p.o. an Tag 8, 22 eines 28-tägigen Zyklus	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab (DARZALEX®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 16 mg/kg KG i. v. Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 x alle 4 Wochen	
Lenalidomid (REVLIMID®)		25 mg p.o. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		40 mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 29 <sup>e</sup> <u>Folgejahre:</u> 39 <sup>e</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab (DARZALEX®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 16 mg/kg KG i. v. Woche 1-9: 1 x wöchentlich Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)		1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	32
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		20 mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt 8 Zyklen	53 <sup>e</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Pomalidomid (IMNOVID®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	4 mg p.o. an Tag 1-14 eines 21-tägigen Zyklus	238
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-8: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-tägigen Zyklus ab Zyklus 9: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1, 8 eines 21-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 50 <u>Folgejahre:</u> 34

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1, 8 eines 21-tägigen Zyklus	
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-8: 20 mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-tägigen Zyklus ab Zyklus 9: 20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9 eines 21-tägigen Zyklus <u>Folgejahre:</u> 20 mg p.o. an Tag 1, 2, 8, 9 eines 21-tägigen Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 100 <u>Folgejahre:</u> 68
<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: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>b: Laut Fachinformation ergibt sich jeweils eine Spanne für die Anzahl an Zyklen. Die angegebene Behandlungsdauer erfasst die maximal mögliche Behandlungsdauer.</p> <p>c: Unter Berücksichtigung der aktuellsten G-BA-Beschlüsse im neuen Anwendungsgebiet von Carfilzomib wird Dexamethason an den Tagen der Verabreichung von Daratumumab als Prä- bzw. Postmedikation (je 20 mg) gegeben.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; s.c.: subkutan; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a; BMS 2019; Celgene 2020a, 2020b; Hexal 2020a; Janssen-Cilag 2020)</p>			

Die Behandlungstage pro Jahr wurden durch Multiplikation der Behandlungstage je Zyklus mit der jährlichen Anzahl an Zyklen berechnet.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### ***Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Daratumumab (DARZALEX®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

##### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

Carfilzomib wird an je sechs Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 78 Behandlungstagen.

*Daratumumab (DARZALEX®)*

Daratumumab wird in Zyklus 1 an fünf Tagen (Tag 1, 2, 8, 15 und 22), in Zyklus 2 an vier Tagen (Tag 1, 8, 15 und 22), in den Zyklen 3 bis 6 an zwei Tagen (Tag 1 und 15) und ab Zyklus 7 an einem Tag (Tag 1) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 24 Behandlungstagen und in den Folgejahren 13 Zyklen mit insgesamt 13 Behandlungstagen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird bei Patienten, die jünger als 75 Jahre sind, an sieben Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 und 22) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 91 Behandlungstagen.

Bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind, wird Dexamethason an vier Tagen (Tag 1, 8, 15 und 22) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 52 Behandlungstagen.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie*****Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination Dexamethason (Dexamethason TAD®)****Carfilzomib (Kyprolis®)*

Carfilzomib wird an je sechs Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 78 Behandlungstagen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an je acht Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 104 Behandlungstagen.

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

Carfilzomib wird in den Zyklen 1 bis 12 an je sechs Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) und ab Zyklus 13 an je vier Tagen (Tag 1, 2, 15 und 16) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 76 Behandlungstagen. Im zweiten Behandlungsjahr ergeben sich fünf bis 13 weitere Zyklen mit insgesamt 20 bis 52 Behandlungstagen.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Die Therapie mit Lenalidomid findet an 21 Tagen (Tag 1 bis 21) pro Zyklus statt. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 273 Behandlungstagen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an je vier Tagen (Tag 1, 8, 15 und 22) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 52 Behandlungstagen.

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

Bortezomib wird an je vier Tagen (Tag 1, 4, 8 und 11) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr acht Zyklen mit insgesamt 32 Behandlungstagen.

***Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)***

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird an je einem Tag (Tag 4) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr acht Zyklen mit insgesamt acht Behandlungstagen.

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

Die Therapie mit Bortezomib wird an je vier Tagen (Tag 1, 4, 8 und 11) pro Zyklus angewendet. Bei einer Behandlungsdauer von vier bis acht Zyklen entspricht das insgesamt 16 bis 32 Behandlungstagen.

***Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

Dexamethason wird an je acht Tagen (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12) pro Zyklus angewendet. Bei einer Behandlungsdauer von vier bis acht Zyklen entspricht das insgesamt 32 bis 64 Behandlungstagen.

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

Die Therapie mit Lenalidomid findet an je 21 Tagen (Tag 1 bis 21) pro Zyklus statt. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 273 Behandlungstagen.

***Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

Dexamethason wird in den Zyklen 1 bis 4 an je zwölf Tagen (Tag 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20) und ab Zyklus 5 an je vier Tagen (Tag 1 bis 4) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 84 Behandlungstagen und in den Folgejahren 13 Zyklen mit insgesamt 52 Behandlungstagen.

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

Elotuzumab wird in den Zyklen 1 bis 2 an je vier Tagen (Tag 1, 8, 15 und 22) und ab Zyklus 3 an je zwei Tagen (Tag 1 und 15) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 30 Behandlungstagen und in den Folgejahren 13 Zyklen mit 26 Behandlungstagen.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Die Therapie mit Lenalidomid findet an 21 Tagen (Tag 1 bis 21) pro Zyklus statt. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 273 Behandlungstagen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird an je vier Tagen (Tag 1, 8, 15 und 22) pro Zyklus angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 52 Behandlungstagen.

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

Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 8 an je einem Tag, in den Wochen 9 bis 24 alle 14 Tage und ab Woche 25 alle 28 Tage angewendet. Im ersten Behandlungsjahr entspricht dies 13 Zyklen mit insgesamt 23 Behandlungstagen und in den Folgejahren 13 Zyklen mit insgesamt 13 Behandlungstagen.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Die Therapie mit Lenalidomid findet an 21 Tagen (Tag 1 bis 21) pro Zyklus statt. Dies entspricht je Behandlungsjahr 13 Zyklen mit insgesamt 273 Behandlungstagen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird in den Zyklen 3 bis 6 an je zwei Tagen und ab Zyklus 7 an je drei Tagen angewendet. Im ersten Behandlungsjahr entspricht dies 13 Zyklen mit insgesamt 29 Behandlungstagen und in den Folgejahren 13 Zyklen mit insgesamt 39 Behandlungstagen.

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

Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 9 an je einem Tag, in den Wochen 10 bis 24 alle 21 Tage und ab Woche 25 alle 28 Tage angewendet. Im ersten Behandlungsjahr entspricht dies acht Zyklen mit insgesamt 21 Behandlungstagen und in den Folgejahren acht Zyklen mit insgesamt 13 Behandlungstagen.

*Bortezomib (Bortezomib Hexal®)*

Bortezomib wird an je vier Tagen (Tag 1, 4, 8 und 11) pro Zyklus angewendet. Bei einer Behandlungsdauer von acht Zyklen entspricht das insgesamt 32 Behandlungstagen.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Dexamethason wird in den Zyklen 1 bis 3 an je sechs Tagen und ab Zyklus 4 an je sieben Tagen angewendet. Dies entspricht je Behandlungsjahr 53 Behandlungstagen.

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

Die Therapie mit Pomalidomid findet an je 14 Tagen (Tag 1 bis 14) pro Zyklus statt. Dies entspricht je Behandlungsjahr 17 Zyklen mit insgesamt 238 Behandlungstagen.

***Bortezomib (Bortezomib Hexal®)***

Bortezomib wird in den Zyklen 1 bis 8 an je vier Tagen (Tag 1, 4, 8 und 11) und ab Zyklus 9 an je zwei Tagen (Tag 1 und 8) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 17 Zyklen mit insgesamt 50 Behandlungstagen und in den Folgejahren 17 Zyklen mit 34 Behandlungstagen.

***Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

Dexamethason wird in den Zyklen 1 bis 8 an je acht Tagen (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12) und ab Zyklus 9 an je vier Tagen (Tag 1, 2, 8 und 9) angewendet. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 17 Zyklen mit insgesamt 100 Behandlungstagen und in den Folgejahren 17 Zyklen mit 68 Behandlungstagen.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	78	1. Zyklus Tag 1, 2: 40 mg Danach: 110 mg	<u>1. Jahr:</u> 8.440 mg (154 DSF à 10 mg) (78 DSF à 30 mg) (76 DSF à 60 mg) <u>Folgejahre:</u> 8.580 mg (156 DSF à 10 mg) (78 DSF à 30 mg) (78 DSF à 60 mg)
Daratumumab (DARZALEX®)		<u>1. Jahr:</u> 24 <u>Folgejahre:</u> 13	1. Zyklus Tag 1, 2: 700 mg Danach: 1.300 mg	<u>1. Jahr:</u> 30.000 mg (28 DSF à 100 mg) (68 DSF à 400 mg) <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg (13 DSF à 100 mg) (39 DSF à 400 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		91 bzw. 52	<u>Patienten ≤ 75 Jahre</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16: 20 mg Tag 22: 40 mg <u>Patienten &gt; 75 Jahre</u> 20 mg	2.080 mg (78 TAB à 20 mg ≙ 1,56 Pck; 50 St; 20 mg) + (13 TAB à 40 mg ≙ 0,65 Pck; 20 St; 40 mg) bzw. 1.040 mg (52 TAB à 20 mg ≙ 1,04 Pck; 50 St; 20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®)		78	1. Zyklus Tag 1, 2: 40 mg Danach: 110 mg	<u>1. Jahr:</u> 8.440 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.			(154 DSF à 10 mg) (78 DSF à 30 mg) (76 DSF à 60 mg) <u>Folgejahre:</u> 8.580 mg (156 DSF à 10 mg) (78 DSF à 30 mg) (78 DSF à 60 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		104	20 mg	2.080 mg (104 TAB à 20 mg $\triangleq$ 2,08 Pck; 50 St; 20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 76 <u>Folgejahre<sup>b</sup>:</u> 20-52	1. Zyklus Tag 1, 2: 40 mg Danach: 60 mg	<u>1. Jahr:</u> 4.520 mg (2 DSF à 10 mg) (2 DSF à 30 mg) (74 DSF à 60 mg) <u>Folgejahre<sup>b</sup>:</u> 1.200-3.120 mg (20-52 DSF à 60 mg)
Lenalidomid (REVLIMID®)		273	25 mg	6.825 mg (273 HKP à 25 mg $\triangleq$ 13 Pck; 21 St; 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		52	40 mg	2.080 mg (52 TAB à 40 mg $\triangleq$ 1,04 Pck; 50 St; 40 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	32 <sup>c</sup>	2,5 mg	80 mg (32 DSF à 2,5 mg)
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)		8 <sup>c</sup>	60 mg	480 mg (8 DSF à 20 mg) (8 DSF à 50 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	16-32	2,5 mg	40-80 mg (16-32 DSF à 2,5 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		32-64	20 mg	640-1.280 mg (32-64 TAB à 20 mg $\pm$ 0,64 Pck; 50 St; 20 mg bzw. (1,28 Pck; 50 St; 20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid (REVLIMID®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	273 <sup>c</sup>	25 mg	6.825 mg (273 HKP à 25 mg $\pm$ 13 Pck; 21 St; 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		<u>1. Jahr:</u> 84 <sup>c</sup> <u>Folgejahre:</u> 52	40 mg	<u>1. Jahr:</u> 3.360 mg (84 TAB à 40 mg $\pm$ 1,68 Pck; 50 St; 40 mg) <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg (52 TAB à 40 mg $\pm$ 1,04 Pck; 50 St; 40 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	800 mg	<u>1. Jahr:</u> 24.000 mg (60 DSF à 400 mg) <u>Folgejahre:</u> 20.800 mg (52 DSF à 400 mg)
Lenalidomid (REVLIMID®)		273	25 mg	6.825 mg (273 HKP à 25 mg $\pm$ 13 Pck; 21 St; 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		52	1.-2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22: 28 mg ab 3. Zyklus Tag 1, 15:	<u>1. Jahr:</u> 1.720 mg (30 TAB à 8 mg $\pm$ 0,3 Pck; 100 St; 8 mg) +

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			28 mg; ab 3. Zyklus Tag 8, 22: 40 mg	(30 TAB à 20 mg $\hat{=}$ 0,6 Pck; 50 St; 20 mg) + (22 TAB à 40 mg $\hat{=}$ 0,44 Pck; 50 St; 40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 1.768 mg (26 TAB à 8 mg $\hat{=}$ 0,26 Pck; 100 St; 8 mg) + (26 TAB à 20 mg $\hat{=}$ 0,52 Pck; 50 St; 20 mg) + (26 TAB à 40 mg $\hat{=}$ 0,52 Pck; 50 St; 40 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13	1.300 mg	<u>1. Jahr:</u> 29.900 mg (23 DSF à 100 mg) (69 DSF à 400 mg)  <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg (13 DSF à 100 mg) (39 DSF à 400 mg)
Lenalidomid (REVLIMID®)		273	25 mg	6.825 mg (273 HKP à 25 mg $\hat{=}$ 13 Pck; 21 St; 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		<u>1. Jahr:</u> 29  <u>Folgejahre:</u> 39	40 mg	<u>1. Jahr:</u> 1.160 mg (29 TAB à 40 mg $\hat{=}$ 0,58 Pck; 50 St; 40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 1.560 mg (39 TAB à 40 mg $\hat{=}$ 0,78 Pck; 50 St; 40 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab (DARZALEX®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	1.300 mg	<u>1. Jahr:</u> 27.300 mg (21 DSF à 100 mg) (63 DSF à 400 mg) <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg (13 DSF à 100 mg) (39 DSF à 400 mg)
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)		32	2,5 mg	80 mg (32 DSF à 2,5 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		53	20 mg	1.060 mg (53 TAB à 20 mg ≙ 1,06 Pck; 50 St; 20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Pomalidomid (IMNOVID®)	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	238	4 mg	952 mg (238 HKP à 4 mg ≙ 11,3 Pck; 21 St; 4 mg)
Bortezomib (Bortezomib Hexal®)		<u>1. Jahr:</u> 50 <u>Folgejahre:</u> 34	2,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 125 mg (50 DSF à 2,5 mg) <u>Folgejahre:</u> 85 mg (34 DSF à 2,5 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		<u>1. Jahr:</u> 100 <u>Folgejahre:</u> 68	20 mg	<u>1. Jahr:</u> 2.000 mg (100 TAB à 20 mg ≙ 2 Pck; 50 St; 20 mg) <u>Folgejahre:</u> 1.360 mg (68 TAB à 20 mg ≙ 1,36 Pck; 50 St; 20 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Bei Dosierungen in Abhängigkeit des KG oder der KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus dem „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße liegt demnach bei 1,72 m und das durchschnittliche KG bei 77,00 kg. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (DuBois-Formel).</p> <p>b: Im zweiten Behandlungsjahr reduziert sich die Dosis von Carfilzomib auf vier Verabreichungen pro Zyklus. Zudem erfolgt eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>c: Maximale Behandlungsdauer: Für Patienten, die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, aber auf die Therapie ansprechen (gemäß Fachinformation).</p> <p>bzw.: beziehungsweise; DSF: Durchstechflasche / Durchstechflaschen; ggf.: gegebenenfalls; HKP: Hartkapsel / Hartkapseln; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m: Meter; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; Pck: Packung / Packungen; p.o.: oral; s.c.: subkutan; St: Stück; TAB: Tablette / Tabletten</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a; BMS 2019; Celgene 2020a, 2020b; Hexal 2020a; Janssen-Cilag 2020)</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).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### **Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Daratumumab (DARZALEX®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)**

##### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

Für Carfilzomib ist in der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index eine Defined Daily Dose (DDD)-Angabe von 10 mg aufgeführt (ATC-Code L01XX45) (WIdO 2020). Jedoch wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Amgen 2020a; WIdO 2020). Hierfür wurde gemäß dem Vorgehen des G-BA für einen unisex-Standardpatienten mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen KG von 77 kg eine KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (DuBois-Formel) ermittelt (DESTATIS 2018). Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 40 mg an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus und von 110 mg an allen darauffolgenden Behandlungstagen:

1. Jahr: 1 Zyklus x (40 mg x 2 Behandlungstage + 110 mg x 4 Behandlungstage) +  
12 Zyklen x (110 mg x 6 Behandlungstage) = 8.440 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Carfilzomib im ersten Behandlungsjahr bei 8.440 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies einem Verbrauch von 154 Durchstechflaschen à 10 mg, 78 Durchstechflaschen à 30 mg sowie 76 Durchstechflaschen à 60 mg.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit multiplem Myelom aufgrund ihres Alters und ihres allgemeinen Gesundheitszustands eine geringere KOF als 1,90 m<sup>2</sup> besitzen. Daten einer epidemiologischen Studie zur Auswertung der Krankenakten von Patienten mit symptomatischem multiplen Myelom zeigen, dass die durchschnittliche KOF bei 1,82 m<sup>2</sup> liegt (Raab 2015). Detaillierte Daten des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes zeigen, dass in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland 46 % und in der Bevölkerung mit einem Alter ab 65 Jahren 52 % eine Körperoberfläche von weniger als 1,85 m<sup>2</sup> haben (DESTATIS 2018). Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei dem hier berücksichtigten unisex-Standardpatienten um eine Überschätzung handelt. Basierend auf einer KOF von 1,82 m<sup>2</sup>, die der eines Standardpatienten mit multiplem Myelom entspricht, ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.818,72 mg.

Folgejahre: 13 Zyklen x 110 mg x 6 Behandlungstage = 8.580 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Carfilzomib bei 8.580 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 156 Durchstechflaschen à 10 mg, 78 Durchstechflaschen à 30 mg sowie 78 Durchstechflaschen à 60 mg.

#### *Daratumumab (DARZALEX®)*

Für Daratumumab ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 40 mg aufgeführt (ATC-Code L01XC24) (WIdO 2020). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die angegebene durchschnittliche Körpergröße nicht der Dosierung von Daratumumab in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Carfilzomib in Abhängigkeit des durchschnittlichen KG von 77 kg berechnet (Amgen 2020a). Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 700 mg an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus und von 1.300 mg an allen darauffolgenden Behandlungstagen:

1. Jahr: 1 Zyklus x (700 mg x 2 Behandlungstage + 1.300 mg x 3 Behandlungstage) +  
1 Zyklus x (1.300 mg x 4 Behandlungstage) +  
4 Zyklen x (1.300 mg x 2 Behandlungstage) +  
7 Zyklen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) = 30.000 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Daratumumab im ersten Behandlungsjahr bei 30.000 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 28 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 68 Durchstechflaschen à 400 mg.

Folgejahre: 13 Zyklen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) = 16.900 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Daratumumab bei 16.900 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 13 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 39 Durchstechflaschen à 400 mg.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason (ATC-Code H02BX02) ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index als Kombinationspräparat keine DDD definiert (WIdO 2020). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde daher mittels der Fachinformation von Carfilzomib berechnet (Amgen 2020a):

Für Patienten  $\leq 75$  Jahre gilt:

13 Zyklen x [(20 mg x 6 Behandlungstage) + (40 mg x 1 Behandlungstag)] = 2.080 mg

Bei Patienten, die  $\leq 75$  Jahre sind, liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Dexamethason bei 2.080 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 78 Tabletten à 20 mg (1,56 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) und 13 Tabletten à 40 mg (0,65 Packungen mit 20 Tabletten der Wirkstärke 40 mg) pro Behandlungsjahr.

Für Patienten  $> 75$  Jahre gilt:

13 Zyklen x 20 mg x 4 Behandlungstage = 1.040 mg

Bei Patienten, die  $> 75$  Jahre sind, liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Dexamethason bei 1.040 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 52 Tabletten à 20 mg (1,04 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) pro Behandlungsjahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

##### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

Für Carfilzomib ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10 mg aufgeführt (ATC-Code L01XX45) (WIdO 2020). Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib wird anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Amgen 2020a; WIdO 2020). Wie bereits beschrieben wurde, verfügen Patienten mit multiplem Myelom über eine geringere KOF als  $1,90 \text{ m}^2$ , weshalb davon auszugehen ist, dass es sich bei dem hier berücksichtigten unisex-Standardpatienten um eine Überschätzung handelt.

Pro Gabe ergibt sich ein Verbrauch von 40 mg an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus und von 110 mg an allen darauffolgenden Behandlungstagen:

1. Jahr: 1 Zyklus x (40 mg x 2 Behandlungstage + 110 mg x 4 Behandlungstage) +  
12 Zyklen x (110 mg x 6 Behandlungstage) = 8.440 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Carfilzomib im ersten Behandlungsjahr bei 8.440 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 154 Durchstechflaschen à 10 mg, 78 Durchstechflaschen à 30 mg sowie 76 Durchstechflaschen à 60 mg pro Behandlungsjahr.

Folgejahre: 13 Zyklen x 110 mg x 6 Behandlungstage = 8.580 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Carfilzomib bei 8.580 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 156 Durchstechflaschen à 10 mg, 78 Durchstechflaschen à 30 mg sowie 78 Durchstechflaschen à 60 mg.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason (ATC-Code H02BX02) ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index als Kombinationspräparat keine DDD definiert (WIdO 2020). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde daher mittels der Fachinformation von Carfilzomib berechnet (Amgen 2020a):

13 Zyklen x 20 mg x 8 Behandlungstage = 2.080 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason bei 2.080 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 104 Tabletten à 20 mg (2,08 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) pro Behandlungsjahr.

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

##### *Carfilzomib (Kyprolis®)*

Für Carfilzomib ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10 mg aufgeführt (ATC-Code L01XX45) (WIdO 2020). Jedoch wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Amgen 2020a; WIdO 2020). Wie bereits beschrieben wurde, verfügen Patienten mit multiplem Myelom über eine geringere KOF als 1,90 m<sup>2</sup>, weshalb davon auszugehen ist, dass es sich bei dem hier berücksichtigten unisex-Standardpatienten um eine Überschätzung handelt.

Pro Gabe ergibt sich ein Verbrauch von 40 mg an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus und von 60 mg an allen darauffolgenden Behandlungstagen:

1. Jahr: 1 Zyklus x (40 mg x 2 Behandlungstage + 60 mg x 4 Behandlungstage) +  
11 Zyklen x (60 mg x 6 Behandlungstage) +  
1 Zyklus x (60 mg x 4 Behandlungstage) = 4.520 mg

Im ersten Behandlungsjahr liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch von Carfilzomib bei 4.520 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich im ersten Behandlungsjahr ein Verbrauch von je zwei Durchstechflaschen à 10 mg und 30 mg sowie 74 Durchstechflaschen à 60 mg.

Folgejahre: 5 Zyklen x (60 mg x 4 Behandlungstage) = 1.200 mg  
bzw.  
13 Zyklen x (60 mg x 4 Behandlungstage) = 3.120 mg

Dies ergibt im Folgejahr einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.200 bis 3.120 mg Carfilzomib. Daraus ergibt sich im Folgejahr ein Verbrauch von 20 bis 52 Durchstechflaschen à 60 mg (vgl. Abschnitt 3.3.3).

#### *Lenalidomid (REVLIMID®)*

Für Lenalidomid (ATC-Code L04AX04) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10 mg aufgeführt (WiDO 2020). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die angegebene Durchschnittgröße nicht der Dosierung von Lenalidomid in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Carfilzomib berechnet (Amgen 2020a):

13 Zyklen x 25 mg x 21 Behandlungstage = 6.825 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Lenalidomid bei 6.825 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 273 Hartkapseln à 25 mg (13 Packungen mit je 21 Hartkapseln der Wirkstärke 25 mg) pro Behandlungsjahr.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason (ATC-Code H02BX02) ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index als Kombinationspräparat keine DDD definiert (WiDO 2020). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde mittels der Fachinformation von Carfilzomib berechnet (Amgen 2020a):

13 Zyklen x 40 mg x 4 Behandlungstage = 2.080 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason bei 2.080 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 52 Tabletten à 40 mg (1,04 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg) pro Behandlungsjahr.

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

Für Bortezomib (ATC-Code L01XX32) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 0,45 mg aufgeführt (WIdO 2020). Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von 1,90 m<sup>2</sup> des unisex-Standardpatienten ergibt dies einen Verbrauch pro Gabe von 2,5 mg. Die zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs angegebene DDD pro Patient ist im Rahmen dieses Dossiers somit nicht zweckmäßig, da die angegebene durchschnittliche Körpergröße nicht der Dosierung von Bortezomib in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird daher gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Hexal 2020a):

8 Zyklen x 2,5 mg x 4 Behandlungstage = 80 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib bei 80 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 32 Durchstechflaschen à 2,5 mg.

*Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)*

Für pegyliertes, liposomales Doxorubicin (ATC-Code L01DB01) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 3 mg aufgeführt (WIdO 2020). Im Anwendungsgebiet wird pegyliertes, liposomales Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib mit einer Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von 1,90 m<sup>2</sup> des unisex-Standardpatienten ergibt dies einen Verbrauch pro Gabe von 60 mg. Die zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs angegebene DDD pro Patient ist im Rahmen dieses Dossiers somit nicht zweckmäßig, da die angegebene durchschnittliche Körpergröße nicht der Dosierung von Bortezomib in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird daher gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Hexal 2020a):

8 Zyklen x 60 mg x 1 Behandlungstag = 480 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für pegyliertes, liposomales Doxorubicin (in Kombination mit Bortezomib) bei 480 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von acht Durchstechflaschen à 20 mg/10 ml und acht Durchstechflaschen à 50 mg/25 ml.

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

Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von 1,90 m<sup>2</sup> des unisex-Standardpatienten ergibt dies einen Verbrauch pro Gabe von 2,5 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Hexal 2020a):

4 Zyklen x 2,5 mg x 4 Behandlungstage = 40 mg

bzw.

8 Zyklen x 2,5 mg x 4 Behandlungstage = 80 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib bei 40 bis 80 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 16 bis 32 Durchstechflaschen à 2,5 mg.

***Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Bortezomib berechnet (Hexal 2020a):

4 Zyklen x 20 mg x 8 Behandlungstage = 640 mg

bzw.

8 Zyklen x 20 mg x 8 Behandlungstage = 1.280 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason (in Kombination mit Bortezomib) bei 640 bis 1.280 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 32 bis 64 Tabletten à 20 mg (0,64 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg bzw. 1,28 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) pro Behandlungsjahr.

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

Für Lenalidomid ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10 mg aufgeführt (WIdO 2020). Wie oben beschrieben ist diese jedoch zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Lenalidomid berechnet (Celgene 2020b):

13 Zyklen x 25 mg x 21 Behandlungstage = 6.825 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Lenalidomid bei 6.825 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 273 Hartkapseln à 25 mg (13 Packungen mit je 21 Hartkapseln der Wirkstärke 25 mg) pro Behandlungsjahr.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Lenalidomid berechnet (Celgene 2020b):

1. Jahr: 4 Zyklen x (40 mg x 12 Behandlungstage) +  
9 Zyklen x (40 mg x 4 Behandlungstage) = 3.360 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr bei 3.360 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 84 Tabletten à 40 mg (1,68 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg).

Folgejahre: 13 Zyklen x 40 mg x 4 Behandlungstage = 2.080 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason in den Folgejahren bei 2.080 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 52 Tabletten à 40 mg (1,04 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg).

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

Für Elotuzumab (ATC Code L01XC23) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 50 mg aufgeführt (WIdO 2020).

Im Anwendungsgebiet wird Elotuzumab mit einer Dosierung von 10 mg/kg KG pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen KG von 77 kg des unisex-Standardpatienten ergibt dies einen Verbrauch pro Gabe von 800 mg. Die zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs angegebene DDD pro Patient ist im Rahmen dieses Dossiers somit nicht zweckmäßig, da die angegebene Durchschnittgröße nicht der Dosierung von Elotuzumab in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird daher gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit des KG berechnet (BMS 2019):

1. Jahr: 2 Zyklen x (800 mg x 4 Behandlungstage) +  
11 Zyklen x (800 mg x 2 Behandlungstage) = 24.000 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Elotuzumab im ersten Behandlungsjahr bei 24.000 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 60 Durchstechflaschen à 400 mg.

Folgejahre: 13 Zyklen x 800 mg x 2 Behandlungstage = 20.800 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Elotuzumab in den Folgejahren bei 20.800 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 52 Durchstechflaschen à 400 mg.

*Lenalidomid (REVLIMID®)*

Für Lenalidomid ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10 mg aufgeführt (WIdO 2020). Wie oben beschrieben ist diese jedoch zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dokuments nicht zweckmäßig. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Elotuzumab berechnet (BMS 2019):

13 Zyklen x 25 mg x 21 Behandlungstage = 6.825 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Lenalidomid bei 6.825 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 273 Hartkapseln à 25 mg (13 Packungen mit je 21 Hartkapseln der Wirkstärke 25 mg) pro Behandlungsjahr.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Elotuzumab berechnet (BMS 2019):

1. Jahr: 2 Zyklen x (28 mg x 4 Behandlungstage) +  
11 Zyklen x (28 mg x 2 Behandlungstage) +  
11 Zyklen x (40 mg x 2 Behandlungstage) = 1.720 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr bei 1.720 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 30 Tabletten à 8 mg (0,3 Packungen mit 100 Tabletten der Wirkstärke 8 mg), 30 Tabletten à 20 mg (0,6 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) und 22 Tabletten à 40 mg (0,44 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg).

Folgejahre: 13 Zyklen x (28 mg x 2 Behandlungstage) +  
13 Zyklen x (40 mg x 2 Behandlungstage) = 1.768 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason in den Folgejahren bei 1.768 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 26 Tabletten à 8 mg (0,26 Packungen mit 100 Tabletten der Wirkstärke 8 mg), 26 Tabletten à 20 mg (0,52 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) und 26 Tabletten à 40 mg (0,52 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg).

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

Für Daratumumab ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 40 mg aufgeführt (ATC-Code L01XC24) (WIdO 2020). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dokuments nicht zweckmäßig, da die angegebene Durchschnittgröße nicht der Dosierung von Daratumumab in der hier betrachteten Indikation entspricht. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Daratumumab berechnet (Janssen-

Cilag 2020). Unter Berücksichtigung der Dosierung von 16 mg/kg KG pro Behandlungstag und des durchschnittlichen KG von 77 kg des unisex-Standardpatienten ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.300 mg:

1. Jahr: 8 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) +  
8 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) +  
7 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) = 29.900 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Daratumumab im ersten Behandlungsjahr bei 29.900 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 23 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 69 Durchstechflaschen à 400 mg.

Folgejahre: 13 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) = 16.900 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Daratumumab bei 16.900 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 13 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 39 Durchstechflaschen à 400 mg.

#### *Lenalidomid (REVLIMID®)*

Für Lenalidomid ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 10 mg aufgeführt (WiDO 2020). Wie oben beschrieben ist diese jedoch zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ohne Verwendung der DDD mittels der Fachinformation von Daratumumab berechnet (Janssen-Cilag 2020):

13 Zyklen x 25 mg x 21 Behandlungstage = 6.825 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Lenalidomid bei 6.825 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 273 Hartkapseln à 25 mg (13 Packungen mit je 21 Hartkapseln der Wirkstärke 25 mg) pro Behandlungsjahr.

#### *Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Daratumumab berechnet (Janssen-Cilag 2020):

1. Jahr: 4 Zyklen x 40 mg x 2 Behandlungstage +  
7 Zyklen x 40 mg x 3 Behandlungstage = 1.160 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr bei 1.160 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 29 Tabletten à 40 mg (0,58 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg).

Folgejahre: 13 Zyklen x 40 mg x 3 Behandlungstage = 1.560 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Dexamethason bei 1.560 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 39 Tabletten à 40 mg (0,78 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 40 mg).

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

*Daratumumab (DARZALEX®)*

Für Daratumumab wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Daratumumab berechnet (Janssen-Cilag 2020). Unter Berücksichtigung der Dosierung von 16 mg/kg KG pro Behandlungstag und des durchschnittlichen KG von 77 kg des unisex-Standardpatienten ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.300 mg:

1. Jahr:           9 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) +  
                      5 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) +  
                      7 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) = 27.300 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Daratumumab im ersten Behandlungsjahr bei 27.300 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 21 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 63 Durchstechflaschen à 400 mg.

Folgejahre:    13 Wochen x (1.300 mg x 1 Behandlungstag) = 16.900 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Daratumumab bei 16.900 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 13 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 39 Durchstechflaschen à 400 mg.

*Bortezomib (Bortezomib Hexal®)*

Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von 1,90 m<sup>2</sup> des unisex-Standardpatienten ergibt dies einen Verbrauch pro Gabe von 2,5 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Janssen-Cilag 2020):

8 Zyklen x 2,5 mg x 4 Behandlungstage = 80 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib bei 80 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 32 Durchstechflaschen à 2,5 mg.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Daratumumab berechnet (Janssen-Cilag 2020):

3 Zyklen x 20 mg x 6 Behandlungstage +  
5 Zyklen x 20 mg x 7 Behandlungstage = 1.060 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason bei 1.060 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 53 Tabletten à 20 mg (1,06 Packungen mit 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg) pro Behandlungsjahr.

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

*Pomalidomid (IMNOVID®)*

Für Pomalidomid (ATC-Code L04AX06) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index eine DDD-Angabe von 3 mg aufgeführt (WIdO 2020). Jedoch ist diese zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die angegebene Durchschnittgröße nicht der Dosierung von Pomalidomid in der hier betrachteten Indikation entspricht und der Jahresdurchschnittsverbrauch unterschätzt wird. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch mittels der Fachinformation von Pomalidomid berechnet (Celgene 2020a):

17 Zyklen x 4 mg x 14 Behandlungstage = 952 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Pomalidomid bei 952 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 238 Hartkapseln à 4 mg (11,3 Packungen mit je 21 Hartkapseln der Wirkstärke 4 mg) pro Behandlungsjahr.

*Bortezomib (Bortezomib Hexal®)*

Im Anwendungsgebiet wird Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag angewendet. Unter Berücksichtigung der KOF von 1,90 m<sup>2</sup> des unisex-Standardpatienten ergibt dies einen Verbrauch pro Gabe von 2,5 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit der KOF berechnet (Celgene 2020a):

1. Jahr: 8 Zyklen x 2,5 mg x 4 Behandlungstage +  
9 Zyklen x 2,5 mg x 2 Behandlungstage) = 125 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Bortezomib im ersten Behandlungsjahr bei 125 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 50 Durchstechflaschen à 2,5 mg.

Folgejahre: 17 Zyklen x 2,5 mg x 2 Behandlungstage = 85 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Bortezomib bei 85 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten, verfügbaren Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergibt sich ein Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 2,5 mg.

*Dexamethason (Dexamethason TAD®)*

Für Dexamethason wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient mittels der Fachinformation von Pomalidomid berechnet (Celgene 2020a):

1. Jahr: 8 Zyklen x 20 mg x 8 Behandlungstage) +  
(9 Zyklen x 20 mg x 4 Behandlungstage) = 2.000 mg

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr bei 2.000 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 100 Tabletten à 20 mg (2 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg).

Folgejahre: 17 Zyklen x 20 mg x 4 Behandlungstage = 1.360 mg

In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Dexamethason im bei 1.360 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 68 Tabletten à 20 mg (1,36 Packungen mit je 50 Tabletten der Wirkstärke 20 mg).

### **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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>a</sup></b>		<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Carfilzomib (Kyprolis <sup>®</sup> )	10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 12405564	216,48	203,03 [1,77 <sup>b</sup> ; 11,68 <sup>c</sup> ]
	30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 12405570	627,88	591,06 [1,77 <sup>b</sup> ; 35,05 <sup>c</sup> ]
	60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 11182843	1.245,00	1.173,13 [1,77 <sup>b</sup> ; 70,10 <sup>c</sup> ]
Bortezomib (Bortezomib Hexal <sup>®</sup> )	2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 16358413	1.116,94	1.061,32 [1,77 <sup>b</sup> ; 53,85 <sup>c</sup> ]
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> )	8 mg Tabletten, N3 (100 Stück) PZN: 13754427	120,03	118,26 <sup>d</sup> [1,77 <sup>b</sup> ]
	20 mg Tabletten, N2 (50 Stück) PZN: 13721936	115,62	113,85 <sup>d</sup> [1,77 <sup>b</sup> ]
	40 mg Tabletten, N1 (20 Stück) PZN: 13721959	79,26	77,49 <sup>d</sup> [1,77 <sup>b</sup> ]
	40 mg Tabletten, N2 (50 Stück) PZN: 13721965	183,02	181,25 <sup>d</sup> [1,77 <sup>b</sup> ]
Lenalidomid (REVLIMID <sup>®</sup> )	25 mg Hartkapseln N1 (21 Stück) PZN: 01875284	8.080,51	7.605,91 [1,77 <sup>b</sup> ; 472,83 <sup>c</sup> ]
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx <sup>®</sup> )	20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 16329860	753,11	709,18 [1,77 <sup>b</sup> ; 42,16 <sup>c</sup> ]
	50 mg/25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 16329877	1.855,15	1.747,97 [1,77 <sup>b</sup> ; 105,41 <sup>c</sup> ]
Elotuzumab (Empliciti <sup>®</sup> )	400 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung N1 (1 Stück) PZN: 11617407	1.518,37	1.430,92 [1,77 <sup>b</sup> ; 85,68 <sup>c</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Daratumumab (DARZALEX <sup>®</sup> )	100 mg/5 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 11564467	493,95	464,74 [1,77 <sup>b</sup> ; 27,44 <sup>c</sup> ]
	400 mg/ 20 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 11564473	1.929,66	1.818,11 [1,77 <sup>b</sup> ; 109,78 <sup>c</sup> ]
Pomalidomid (IMNOVID <sup>®</sup> )	4 mg Hartkapseln (21 Stück) PZN: 10022793	8.832,77	8.314,09 [1,77 <sup>b</sup> ; 516,91 <sup>c</sup> ]
<p>a: Die Angaben der Apothekenabgabepreise beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b: Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung.</p> <p>c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d: Festbetrag Stufe 1 abzüglich der angegebenen Rabatte.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; N: Normgröße; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B. zum Beispiel</p> <p>Quelle: (LAUER-FISCHER GmbH 2020)</p>			

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

Die Apothekenverkaufspreise für Carfilzomib (Stand der Information 15.10.2020), Bortezomib, Dexamethason, Lenalidomid, pegyliertes, liposomales Doxorubicin, Elotuzumab, Daratumumab und Pomalidomid (Stand der Information 15.10.2020) wurden der Lauer-Taxe entnommen und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 % (LAUER-FISCHER GmbH 2020). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gem. § 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt.

### **Carfilzomib (Kyprolis<sup>®</sup>)**

Carfilzomib ist in Deutschland in den Wirkstärken 10 mg, 30 mg und 60 mg jeweils in der Packungsgröße mit einer Durchstechflasche (N1) erhältlich.

Für einen Verbrauch von 40 mg pro Behandlung an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus sind jeweils eine Packung in der Wirkstärke 10 mg und eine Packung in der Wirkstärke 30 mg kostengünstiger als eine Packung in der Wirkstärke 60 mg. Daher werden für Behandlungstage mit einem Verbrauch von je 40 mg die Wirkstärken 10 mg und 30 mg betrachtet.

Für einen Verbrauch von 110 mg pro Behandlung ist eine Kombination aus den Wirkstärken 10, 30 und 60 mg in der Packungsgröße N1 die günstigste Wirkstärken-

Packungsgrößenkombination. Diese werden für die Behandlungstage 8, 9, 15 und 16 des ersten Zyklus sowie die Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der nachfolgenden Zyklen betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

10 mg (1 Durchstechflasche, N1):  $216,48 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 11,68 \text{ €} = 203,03 \text{ €}$

30 mg (1 Durchstechflasche, N1):  $627,88 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 35,05 \text{ €} = 591,06 \text{ €}$

60 mg (1 Durchstechflasche, N1):  $1.245,00 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 70,10 \text{ €} = 1.173,13 \text{ €}$

### **Bortezomib (Bortezomib Hexal®)**

Bortezomib ist in Deutschland in den Wirkstärken 2,5 mg und 3,5 mg jeweils in der Packungsgröße mit einer Durchstechflasche (N1) erhältlich.

Für einen Verbrauch von 2,5 mg pro Behandlung ist eine Packung in der Wirkstärke 2,5 mg kostengünstiger als eine Packung in der Wirkstärke 3,5 mg. Daher wird für die jeweiligen Behandlungstage mit einem Verbrauch von je 2,5 mg die Wirkstärke 2,5 mg betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 6 % auf den Herstellerabgabepreis in Höhe von 53,85 € ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

2,5 mg (1 Durchstechflasche, N1):  $1.116,94 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 53,85 \text{ €} = 1.061,32 \text{ €}$

### **Dexamethason (Dexamethason TAD®)**

Dexamethason ist als p.o. und als i.v. Anwendung in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen. Zur Bestimmung der Kosten wurde im Folgenden ausschließlich die kostengünstigste p.o. Darreichungsform berücksichtigt. Dexamethason ist in sieben Wirkstärken (0,5 mg, 1,5 mg, 2 mg, 4 mg und 8 mg) jeweils in den Packungsgrößen 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Stück sowie (20 mg und 40 mg) jeweils in den Packungsgrößen 10, 20 (N1) und 50 (N2) Stück auf dem deutschen Markt erhältlich.

Für Dexamethason sind Festbeträge gemäß § 35 SGB V festgelegt. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

8 mg (100 Tabletten, N3):  $120,03 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 118,26 \text{ €}$

20 mg (50 Tabletten, N2):  $115,62 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 113,85 \text{ €}$

40 mg (20 Tabletten; N1):  $79,26 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 77,49 \text{ €}$

40 mg (50 Tabletten, N2):  $183,02 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 181,25 \text{ €}$

**Lenalidomid (REVLIMID®)**

Lenalidomid ist in sieben Wirkstärken (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg) jeweils in der Packungsgröße 7 Stück und 21 Stück (N1) in Deutschland erhältlich. Da für das hier betrachtete Anwendungsgebiet ein Verbrauch von 25 mg pro Tag zu Grunde gelegt wird und die Packung 25 mg mit 21 Hartkapseln die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ist, wurde diese im Folgenden betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis in Höhe von 472,83 € ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

25 mg (21 Hartkapseln, N1):  $8.080,51 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 472,83 \text{ €} = 7.605,91 \text{ €}$

**Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)**

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin ist in den Wirkstärken 20 mg/10 ml und 50 mg/25 ml jeweils in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) auf dem deutschen Markt erhältlich.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

20 mg/10 ml (1 Durchstechflasche, N1):  $753,11 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 42,16 \text{ €} = 709,18 \text{ €}$

50 mg/25 ml (1 Durchstechflasche, N1):  $1.855,15 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 105,41 \text{ €} = 1.747,97 \text{ €}$

**Elotuzumab (Empliciti®)**

Elotuzumab ist in den Wirkstärken 300 mg und 400 mg jeweils in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) auf dem deutschen Markt erhältlich. Da für das hier betrachtete Anwendungsgebiet ein Verbrauch von 800 mg pro Tag zu Grunde gelegt wird und zwei Durchstechflaschen in der Wirkstärke 400 mg die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ist, wurde diese im Folgenden betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis in Höhe von 85,68 € ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

400 mg (1 Durchstechflasche, N1):  $1.518,37 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 85,68 \text{ €} = 1.430,92 \text{ €}$

**Daratumumab (DARZALEX®)**

Daratumumab ist in den Wirkstärken 100 mg/5 ml, 400 mg/20 ml und 1.800 mg jeweils in der Packungsgröße 1 Durchstechflasche (N1) auf dem deutschen Markt erhältlich. Da für das hier betrachtete Anwendungsgebiet ein Verbrauch von 1.300 mg pro Tag zu Grunde gelegt wird und eine Durchstechflasche in der Wirkstärke 100 mg/5 ml sowie drei Durchstechflaschen in der Wirkstärke 400 mg/20 ml die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ist, wurden diese im Folgenden betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

100 mg/5 ml (1 Durchstechflasche, N1):  $493,95 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 27,44 \text{ €} = 464,74 \text{ €}$

400 mg/20 ml (1 Durchstechflasche, N1):  $1.929,66 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 109,78 \text{ €} = 1.818,11 \text{ €}$

### **Pomalidomid (IMNOVID®)**

Pomalidomid ist in vier Wirkstärken (1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg) jeweils in der Packungsgröße 14 Stück und 21 Stück in Deutschland erhältlich. Da für das hier betrachtete Anwendungsgebiet ein Verbrauch von 4 mg pro Tag zu Grunde gelegt wird und die Packung 4 mg mit 21 Tabletten die günstigste Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ist, wurde diese im Folgenden betrachtet.

Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis in Höhe von 516,91 € ergeben sich für die GKV folgende Kosten (Tabelle 3-15):

4 mg (21 Tabletten):  $8.832,77 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 516,91 \text{ €} = 8.314,09 \text{ €}$

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe*

Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	Zyklus 1: 5  Zyklus 2: 4  Zyklus 3-6: 2  ab Zyklus 7: 1	<u>1. Jahr:</u> 24  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol <sup>a</sup> 650-1.000 mg p.o.	Zyklus 1: 5  Zyklus 2: 4  Zyklus 3-6: 2  ab Zyklus 7: 1	<u>1. Jahr:</u> 24  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Antihistaminikum 25-50 mg p.o. oder i.v.	Zyklus 1: 5  Zyklus 2: 4  Zyklus 3-6: 2  ab Zyklus 7: 1	<u>1. Jahr:</u> 24  <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
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	Zyklus 1: 5  Zyklus 2: 4  Zyklus 3-6: 2  ab Zyklus 7: 1	<u>1. Jahr:</u> 24  <u>Folgejahre:</u> 13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiple Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiple Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit multiple Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiple Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		

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
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 8 mg i.v.	Zyklus 1-2: 4 ab Zyklus 3: 2	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: H1-Antihistaminikum 25-50 mg p.o. oder i.v.	Zyklus 1-2: 4 ab Zyklus 3: 2	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: H2-Antihistaminikum 50 mg i.v. oder 150 mg p.o.	Zyklus 1-2: 4 ab Zyklus 3: 2	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: Paracetamol <sup>a</sup> 650-1.000 mg p.o.	Zyklus 1-2: 4 ab Zyklus 3: 2	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol <sup>a</sup> 650-1.000 mg p.o.	Woche 1-8: 1 x wöchentlich Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</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: Antihistaminikum 25-50 mg p.o. oder i.v.	Woche 1-8: 1 x wöchentlich  Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen  ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	Woche 1-8: 1 x wöchentlich  Woche 9-24: 1 x alle 2 Wochen  ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	Woche 1-9: 1 x wöchentlich  Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen  ab Woche 25 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol <sup>a</sup> 650-1.000 mg p.o.	Woche 1-9: 1 x wöchentlich  Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen  ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Antihistaminikum 25-50 mg p.o. oder i.v.	Woche 1-9: 1 x wöchentlich  Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen  ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 21  <u>Folgejahre:</u> 13
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	Woche 1-9: 1 x wöchentlich  Woche 10-24: 1 x alle 3 Wochen  ab Woche 25: 1 x alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</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
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
<p>a: Die Fachinformation empfiehlt eine Dosierung von 650-1.000 mg Paracetamol. Eine solche Dosierung kann durch Tabletten nicht erreicht werden, da derzeit kein solches Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung in Höhe von 500-1.000 mg zurückgegriffen.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm mg: Milligramm; p.o.: oral</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a; BMS 2019; Celgene 2020a, 2020b; Hexal 2020a; Janssen-Cilag 2020)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nur diejenigen zu betrachten, die sich unmittelbar aus der Anwendung gemäß Fachinformation ergeben und über die üblichen Leistungen einer onkologischen Behandlung, beispielsweise regelhafte Laborleistungen, hinausgehen.

Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der ZVT folgende zusätzliche GKV-Leistungen:

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

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

Aus einer Behandlung mit KdD ergeben sich gemäß der Fachinformation von Carfilzomib folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Amgen 2020a):

*Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 20 mg Dexamethason oder ein Äquivalent verabreicht werden. Vor der ersten Infusion mit DARZALEX<sup>®</sup> wird Dexamethason i.v. verabreicht, vor allen nachfolgenden Infusionen kann eine p.o. Gabe in Betracht gezogen werden (Amgen 2020a). Nachfolgend wird von einer i.v. Gabe ausgegangen. Daraus ergeben sich 24 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Paracetamol 650 bis 1.000 mg p.o.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 650 bis 1.000 mg Paracetamol p.o. verabreicht werden (Amgen 2020a). Aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg im deutschen Markt wird auf eine Dosierung von 500 bis 1.000 mg als Prämedikation zurückgegriffen. Daraus ergeben sich 24 Anwendungen mit Paracetamol im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Antihistaminikum 25 bis 50 mg p.o. oder i.v.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin (25 bis 50 mg p.o. oder i.v.) oder ein Äquivalent (hier: Dimetinden i.v.) verabreicht werden (Amgen 2020a). Daraus ergeben sich 24 Anwendungen mit einem Antihistaminikum im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.*

Am Tag nach jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion wurde den Patienten, gemäß der relevanten Studie (MMY3003) 20 mg Dexamethason p.o. verabreicht (Amgen 2020a). Daraus ergeben sich 24 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Aus einer Behandlung mit Kd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Carfilzomib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Amgen 2020a).

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

Aus einer Behandlung mit KRd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Carfilzomib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Amgen 2020a).

#### ***Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin***

Aus einer Behandlung mit VDoxo ergeben sich gemäß der Fachinformation von Bortezomib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Hexal 2020a).

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

Aus einer Behandlung mit Vd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Bortezomib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Hexal 2020a).

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

Aus einer Behandlung mit Rd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Lenalidomid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Celgene 2020b).

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

Aus einer Behandlung mit ERd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Elotuzumab folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

*Prämedikation: Dexamethason 8 mg i.v.*

45 bis 90 Minuten vor jeder Empliciti<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 8 mg Dexamethason i.v. verabreicht werden (BMS 2019). Daraus ergeben sich 30 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 26 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: H1-Antihistaminikum 25 bis 50 mg p.o. oder i.v.*

45 bis 90 Minuten vor jeder Empliciti<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten ein H1-Antihistaminikum wie Diphenhydramin (25 bis 50 mg p.o. oder i.v.) oder ein Äquivalent (hier Dimetinden i.v.) verabreicht werden (BMS 2019). Daraus ergeben sich 30 Anwendungen mit einem H1-Antihistaminikum im ersten Behandlungsjahr und jeweils 26 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: H2-Antihistaminikum 50 mg i.v. oder 150 mg p.o.*

45 bis 90 Minuten vor jeder Empliciti<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten ein H2-Antihistaminikum wie Ranitidin (50 mg i.v. oder 150 mg p.o.) oder ein Äquivalent verabreicht werden (BMS 2019). Daraus ergeben sich 30 Anwendungen mit einem H2-Antihistaminikum im ersten Behandlungsjahr und jeweils 26 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Paracetamol 650 bis 1.000 mg p.o.*

45 bis 90 Minuten vor jeder Empliciti<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 650 bis 1.000 mg Paracetamol p.o. verabreicht werden (BMS 2019). Aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg im deutschen Markt wird auf eine Dosierung von 500 bis 1.000 mg als Prämedikation zurückgegriffen. Daraus ergeben sich 30 Anwendungen mit Paracetamol im ersten Behandlungsjahr und jeweils 26 Anwendungen in den Folgejahren.

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

Aus einer Behandlung mit DRd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Daratumumab folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

*Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 20 mg Dexamethason oder ein Äquivalent verabreicht werden. Vor der ersten Infusion mit DARZALEX<sup>®</sup> wird Dexamethason i.v. verabreicht, vor allen nachfolgenden Infusionen kann eine p.o. Gabe in Betracht gezogen werden (Janssen-Cilag 2020). Nachfolgend wird von einer i.v. Gabe ausgegangen. Daraus ergeben sich 23 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Paracetamol 650 bis 1.000 mg p.o.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 650 bis 1.000 mg Paracetamol p.o. verabreicht werden (Janssen-Cilag 2020). Aufgrund der Nichtverfügbarkeit

von Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg im deutschen Markt wird auf eine Dosierung von 500 bis 1.000 mg als Prämedikation zurückgegriffen. Daraus ergeben sich 23 Anwendungen mit Paracetamol im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Antihistaminikum 25 bis 50 mg p.o. oder i.v.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin (25 bis 50 mg p.o. oder i.v.) oder ein Äquivalent (hier: Dimetinden i.v.) verabreicht werden (Janssen-Cilag 2020). Daraus ergeben sich 23 Anwendungen mit einem Antihistaminikum im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.*

Am Tag nach jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion wurde den Patienten, gemäß der relevanten Studie (MMY3003) 20 mg Dexamethason p.o. verabreicht (Janssen-Cilag 2020). Daraus ergeben sich 23 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

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

Aus einer Behandlung mit DVd ergeben sich gemäß der Fachinformation von Daratumumab folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

*Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 20 mg Dexamethason oder ein Äquivalent verabreicht werden. Vor der ersten Infusion mit DARZALEX<sup>®</sup> wird Dexamethason i.v. verabreicht, vor allen nachfolgenden Infusionen kann eine p.o. Gabe in Betracht gezogen werden (Janssen-Cilag 2020). Nachfolgend wird von einer i.v. Gabe ausgegangen. Daraus ergeben sich 21 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Paracetamol 650 bis 1.000 mg p.o.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten 650 bis 1.000 mg Paracetamol p.o. verabreicht werden (Janssen-Cilag 2020). Aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Paracetamol in der Wirkstärke 650 mg im deutschen Markt wird auf eine Dosierung von 500 bis 1.000 mg als Prämedikation zurückgegriffen. Daraus ergeben sich 21 Anwendungen mit Paracetamol im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

*Prämedikation: Antihistaminikum 25 bis 50 mg p.o. oder i.v.*

Ein bis drei Stunden vor jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion muss den Patienten ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin (25 bis 50 mg p.o. oder i.v.) oder ein Äquivalent (hier: Dimetinden i.v.) verabreicht werden (Janssen-Cilag 2020). Daraus ergeben sich 21 Anwendungen mit einem Antihistaminikum im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

**Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.**

Am Tag nach jeder DARZALEX<sup>®</sup>-Infusion wurde den Patienten, gemäß der relevanten Studie (MMY3004) 20 mg Dexamethason p.o. verabreicht (Janssen-Cilag 2020). Daraus ergeben sich 21 Anwendungen mit Dexamethason im ersten Behandlungsjahr und jeweils 13 Anwendungen in den Folgejahren.

**Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason**

Aus einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) ergeben sich gemäß der Fachinformation von Pomalidomid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Celgene 2020a).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro <sup>a</sup>
<b>Begleitmedikation von Elotuzumab (Empliciti<sup>®</sup>)</b>	
Prämedikation: Dexamethason 8 mg i.v.	1,77
Prämedikation: H1-Antihistaminikum (Dimetinden i.v.)	5,78
Prämedikation: H2-Antihistaminikum (Ranitidin p.o.)	0,14
Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o	0,04-0,08
<b>Begleitmedikation von Daratumumab (DARZALEX<sup>®</sup>)</b>	
Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	7,05
Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o	0,04-0,08
Prämedikation: H1-Antihistaminikum (Dimetinden i.v.)	5,78
Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	2,28
a: Die Werte sind gerundet dargestellt und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 %.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; mg: Milligramm; p.o.: oral	
Quelle: (LAUER-FISCHER GmbH 2020)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

**Prämedikation: Dexamethason 8 mg i.v.**

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Dexamethason 8 mg i.v. wird eine Packung mit 10 Ampullen à 8 mg von Dexamethason 8 mg i.v. DEXA INJECT JENAPHARM<sup>®</sup> (PZN: 08704404) herangezogen (Mibe 2020). Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason Gruppe 3 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 19,60 €

(LAUER-FISCHER GmbH 2020). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 0,16 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 17,67 € pro Packung. Da pro Anwendung eine Ampulle à 8 mg erforderlich ist betragen die GKV-Kosten pro Einheit Dexamethason 1,77 €:

$17,67 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Ampullen pro Packung} = 1,77 \text{ €}$

#### **Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.**

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Dexamethason 20 mg i.v. wird eine Packung mit 10 Ampullen à 4 mg von DEXAHEXAL® (PZN: 01276885) herangezogen (Hexal 2020b). Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason Gruppe 3 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 16,23 € (LAUER-FISCHER GmbH 2020). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 0,37 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 14,09 € pro Packung. Da pro Anwendung fünf Ampullen à 4 mg erforderlich sind betragen die GKV-Kosten pro Einheit Dexamethason 7,05 €:

$14,09 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Ampullen pro Packung} = 1,41 \text{ €}$

$1,41 \text{ €} \times 5 \text{ Ampullen pro Anwendung} = 7,05 \text{ €}$

#### **Prämedikation: H1-Antihistaminikum (Dimetinden i.v.)**

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v. wird eine Packung mit 5 Ampullen à 4 mg von Histakut Dimetindenmaleat® (PZN: 14039916) herangezogen (Pharmore 2018). Der Preis liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 18,15 € (LAUER-FISCHER GmbH 2020). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €, Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 in Höhe 0,42 € sowie Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a in Höhe von 1,50 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 14,46 € pro Packung. Unter Berücksichtigung der Anwendung von 1 mg/10 kg KG und einem durchschnittlichen KG von 77 kg laut Mikrozensus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg. Da hierfür zwei Ampullen à 4 mg erforderlich sind betragen die GKV-Kosten pro Einheit Dimetindenmaleat 5,78 €:

$14,46 \text{ € pro Packung} / 5 \text{ Ampullen pro Packung} = 2,89 \text{ €}$

$2,89 \text{ €} \times 2 \text{ Ampullen pro Anwendung} = 5,78 \text{ €}$

#### **Prämedikation: H2-Antihistaminikum (Ranitidin p.o.)**

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Ranitidin 150 mg p.o. wird eine Packung mit 100 Filmtabletten à 300 mg von Ranitidin-ratiopharm® (PZN: 07156389) herangezogen, welche sich aufgrund der Teilbarkeit der Tabletten auch für eine Dosierung von 150 mg eignet

(ratiopharm 2019). Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe H2-Antagonisten, Gruppe 1A (Stufe 2) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 28,91 € (LAUER-FISCHER GmbH 2020). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 27,14 € pro Packung. Da pro Anwendung 0,5 Filmtabletten à 300 mg erforderlich sind betragen die GKV-Kosten pro Einheit Dexamethason 0,14 €:

$27,14 \text{ € pro Packung} / 100 \text{ Filmtabletten pro Packung} = 0,27 \text{ €}$

$0,27 \text{ €} \times 0,5 \text{ Filmtabletten pro Anwendung} = 0,14 \text{ €}$

### **Prämedikation: Paracetamol 500 bis 1.000 mg p.o**

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Paracetamol 500 bis 1.000 mg p.o. wird eine Packung mit 10 Tabletten à 1.000 mg von Paracetamol-ratiopharm® (PZN: 09263936) herangezogen, welche sich aufgrund der Teilbarkeit der Tabletten auch für eine Dosierung von 500 mg eignet (ratiopharm 2020). Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Paracetamol, Gruppe 1A (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 1,03 € (LAUER-FISCHER GmbH 2020). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 0,05 € sowie Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 0,15 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 0,83 € pro Packung. Da pro Anwendung 0,5 bis eine Tablette à 1.000 mg erforderlich sind, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Paracetamol 0,04 bis 0,08 €:

$0,83 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Tabletten pro Packung} = 0,08 \text{ €}$

$0,83 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Tabletten pro Packung} \times 0,5 \text{ Tabletten (bzw. eine Tablette) pro Anwendung} = 0,04 \text{ bis } 0,08 \text{ €}$

### **Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.**

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Dexamethason 20 mg p.o. wird eine Packung mit 50 Tabletten à 20 mg von Dexamethason TAD® (PZN: 13721936) herangezogen (TAD Pharma 2019). Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 115,62 € (LAUER-FISCHER GmbH 2020). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 113,85 € pro Packung. Da pro Anwendung eine Tablette à 20 mg erforderlich ist betragen die GKV-Kosten pro Einheit Dexamethason 2,28 €:

$113,85 \text{ € pro Packung} / 50 \text{ Tabletten pro Packung} = 2,28 \text{ €}$

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle*

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

3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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</b>				
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 169,08 €  <u>Folgejahre:</u> 91,59 €	<u>1. Jahr:</u> 794.676,00 € - 1.183.560,00 €  <u>Folgejahre:</u> 430.449,50 € - 641.095,00 €
		Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 1,00 €-1,99 €  <u>Folgejahre:</u> 0,54 €-1,08 €	<u>1. Jahr:</u> 4.681,20 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 13.944,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> )  <u>Folgejahre:</u> 2.535,65 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 7.553,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> )
		Prämedikation: Antihistaminikum (Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v.)	<u>1. Jahr:</u> 138,82 €  <u>Folgejahre:</u> 75,19 €	<u>1. Jahr:</u> 652.435,20 € - 971.712,00 €  <u>Folgejahre:</u> 353.402,40 € - 526.344,00 €
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 54,65 €  <u>Folgejahre:</u> 29,60 €	<u>1. Jahr:</u> 256.845,60 € - 382.536,00 €  <u>Folgejahre:</u> 139.124,70 € - 207.207,00 €

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		Prämedikation: Dexamethason 8 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 53,01 € <u>Folgejahre:</u> 45,94 €	<u>1. Jahr:</u> 249.147,00 € - 371.070,00 € <u>Folgejahre:</u> 215.927,40 € - 321.594,00 €

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
	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: H1-Antihistaminikum p.o. oder i.v. (Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v.)	<u>1. Jahr:</u> 173,52 € <u>Folgejahre:</u> 150,38 €	<u>1. Jahr:</u> 815.544,00 € - 1.214.640,00 € <u>Folgejahre:</u> 706.804,80 € - 1.052.688,00 €
		Prämedikation: H2-Antihistaminikum p.o. oder i.v. (Ranitidin 150 mg p.o.)	<u>1. Jahr:</u> 4,07 € <u>Folgejahre:</u> 3,53 €	<u>1. Jahr:</u> 19.133,70 € - 28.497,00 € <u>Folgejahre:</u> 16.582,54 € - 24.697,40 €
		Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 1,25 €-2,49 € <u>Folgejahre:</u> 1,08 €-2,16 €	<u>1. Jahr:</u> 5.851,50 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 17.430,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> ) <u>Folgejahre:</u> 5.071,30 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 15.106,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> )
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 162,04 € <u>Folgejahre:</u> 91,59 €	<u>1. Jahr:</u> 761.564,50 € - 1.134.245,00 € <u>Folgejahre:</u> 430.449,50 € - 641.095,00 €
		Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 0,95 €-1,91 € <u>Folgejahre:</u> 0,54 €-1,08 €	<u>1. Jahr:</u> 4.486,15 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 13.363,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> ) <u>Folgejahre:</u> 2.535,65 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 7.553,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> )
		Prämedikation: Antihistaminikum (Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v.)	<u>1. Jahr:</u> 133,03 € <u>Folgejahre:</u> 75,19 €	<u>1. Jahr:</u> 625.250,40 € - 931.224,00 € <u>Folgejahre:</u> 353.402,40 € - 526.344,00 €

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
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 52,37 €  <u>Folgejahre:</u> 29,60 €	<u>1. Jahr:</u> 246.143,70 € - 366.597,00 €  <u>Folgejahre:</u> 139.124,70 € - 207.207,00 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Prämedikation: Dexamethason 20 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 147,95 €  <u>Folgejahre:</u> 91,59 €	<u>1. Jahr:</u> 695.341,50 € - 1.035.615,00 €  <u>Folgejahre:</u> 430.449,50 € - 641.095,00 €
		Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 0,87 €-1,74 €  <u>Folgejahre:</u> 0,54 €-1,08 €	<u>1. Jahr:</u> 4.096,05 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 12.201,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> )  <u>Folgejahre:</u> 2.535,65 € (Untergrenze <sup>a</sup> ) - 7.553,00 € (Obergrenze <sup>b</sup> )
		Prämedikation: Antihistaminikum (Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v.)	<u>1. Jahr:</u> 121,46 €  <u>Folgejahre:</u> 75,19 €	<u>1. Jahr:</u> 570.880,80 € - 850.248,00 €  <u>Folgejahre:</u> 353.402,40 € - 526.344,00 €
		Postmedikation: Dexamethason 20 mg p.o.	<u>1. Jahr:</u> 47,82 €  <u>Folgejahre:</u> 29,60 €	<u>1. Jahr:</u> 224.739,90 € - 334.719,00 €  <u>Folgejahre:</u> 139.124,70 € - 207.207,00 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Die dargestellten Kosten sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, die Berechnungen basieren jedoch auf nicht gerundeten Werten.				

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
Die Werte beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 %.				
a: Die Untergrenze einer Spanne ergibt sich aus der Multiplikation der niedrigsten Zusatzkosten pro Patient pro Jahr und der Untergrenze der Zielpopulation (4.700).				
b: Die Obergrenze einer Spanne ergibt sich aus der Multiplikation der höchsten Zusatzkosten pro Patient pro Jahr und der Obergrenze der Zielpopulation (7.000).				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; p.o.: oral				
Quelle: (LAUER-FISCHER GmbH 2020)				

### Sonstige GKV-Leistungen

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Zyklus	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	6	78	6.318,00 €
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2: 4 Zyklus 3-6: 2 ab Zyklus 7: 1	<u>1. Jahr:</u> 24 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1.704,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	6	78	6.318,00 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	Zyklus 1-12: 6 ab Zyklus 13: 4	<u>1. Jahr:</u> 76 <u>Folgejahre:</u> 20-52	<u>1. Jahr:</u> 6.156,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Zyklus	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
					<u>Folgejahre</u> 1.620,00 € - 4.212,00 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	4	32	2.592,00 €
	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	8	648,00 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	4	16-32	1.296,00 € - 2.592,00 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.				
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	Zyklus 1-2: 4 ab Zyklus 3: 2	<u>1. Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	<u>1. Jahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1.491,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	4	32	2.592,00 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	Zyklus 1-8: 4 ab Zyklus 9: 2	<u>1. Jahr:</u> 50 <u>Folgejahre:</u> 34	<u>1. Jahr:</u> 4.050,00 € <u>Folgejahre:</u> 2.754,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (GKV-Spitzenverband 2020; LAUER-FISCHER GmbH 2020)					

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 166.527,18 € <u>Folgejahre:</u> 169.279,50 €	0,00 €	6.318,00 €	<u>1. Jahr:</u> 311.675,32 € - 311.785,89 € <u>Folgejahre:</u> 253.783,73 € - 253.893,84 €
Daratumumab		<u>1. Jahr:</u> 136.644,20 € <u>Folgejahre:</u> 76.947,91 €	Prämedikation Dexamethason 20 mg i.v. <u>1. Jahr:</u> 169,08 € <u>Folgejahre:</u> 91,59 €	<u>1. Jahr:</u> 1.704,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	
			Prämedikation Paracetamol 500-1.000 mg p.o. <u>1. Jahr:</u> 1,00 €-1,99 € <u>Folgejahre:</u> 0,54 €-1,08 €		
			Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v. <u>1. Jahr:</u> 138,82 €		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
			<u>Folgejahre:</u> 75,19 €		
			Postmedikation Dexamethason 20 mg p.o. <u>1. Jahr:</u> 54,65 € <u>Folgejahre:</u> 29,60 €		
Dexamethason		118,40 € - 227,97 €	0,00 €	0,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 166.527,18 € <u>Folgejahre:</u> 169.279,50 €	0,00 €	6.318,00 €	<u>1. Jahr:</u> 173.081,99 € <u>Folgejahre:</u> 175.834,31 €
Dexamethason		236,81 €	0,00 €	0,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 88.399,80 € <u>Folgejahre:</u> 23.462,60 € - 61.002,76 €	0,00 €	<u>1. Jahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.620,00 € - 4.212,00 €	<u>1. Jahr:</u> 193.621,13 € <u>Folgejahre:</u> 124.147,93 € - 164.280,09 €
Lenalidomid		98.876,83 €	0,00 €	0,00 €	
Dexamethason		188,50 €	0,00 €	0,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	33.962,24 €	0,00 €	2.592,00 €	56.859,44 €
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin		19.657,20 €	0,00 €	648,00 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	16.981,12 € - 33.962,24 €	0,00 €	1.296,00 € - 2.592,00 €	18.349,98 € - 36.699,97 €
Dexamethason		72,86 € - 145,73 €	0,00 €	0,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	98.876,83 €	0,00 €	0,00 €	<u>1. Jahr:</u> 99.181,33 €
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 304,50 € <u>Folgejahre:</u> 188,50 €	0,00 €	0,00 €	<u>Folgejahre:</u> 99.065,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 85.855,20 € <u>Folgejahre:</u> 74.407,84 €	Prämedikation Dexamethason 8 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>1. Jahr:</u> 187.277,41 € - 187.278,66 € <u>Folgejahre:</u> 175.515,80 € - 175.516,88 €
			Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v.		
			Prämedikation Ranitidin 150 mg p.o.		
			<u>1. Jahr:</u> 4,07 € <u>Folgejahre:</u> 3,53 €		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
			Prämedikation: Paracetamol 500-1.000 mg p.o <u>1. Jahr:</u> 1,25 €-2,49 € <u>Folgejahre:</u> 1,08 €-2,16 €		
Lenalidomid		98.876,83 €	0,00 €	0,00 €	
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 183,54 € <u>Folgejahre:</u> 184,20 €	0,00 €	0,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 136.138,61 € <u>Folgejahre:</u> 76.947,91 €	Prämedikation Dexamethason 20 mg i.v. <u>1. Jahr:</u> 162,04 € <u>Folgejahre:</u> 91,59 €	<u>1. Jahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>1. Jahr:</u> 237.101,96 € - 237.102,91 € <u>Folgejahre:</u> 177.086,03 € - 177.086,57 €
			Prämedikation Paracetamol 500-1.000 mg p.o. <u>1. Jahr:</u> 0,95 €-1,91 € <u>Folgejahre:</u> 0,54 €-1,08 €		
			Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v. <u>1. Jahr:</u> 133,03 € <u>Folgejahre:</u> 75,19 €		
			Postmedikation Dexamethason 20 mg p.o. <u>1. Jahr:</u> 52,37 €		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
			<u>Folgejahre:</u> 29,60 €		
Lenalidomid		98.876,83 €	0,00 €	0,00 €	
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 105,13 € <u>Folgejahre:</u> 141,38 €	0,00 €	0,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Jahr:</u> 124.300,47 € <u>Folgejahre:</u> 76.947,91 €	Prämedikation Dexamethason 20 mg i.v. <u>1. Jahr:</u> 147,95 € <u>Folgejahre:</u> 91,59 €	<u>1. Jahr:</u> 1.491,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>1. Jahr:</u> 162.784,49 € - 162.785,36 € <u>Folgejahre:</u> 114.742,75 € - 114.743,29 €
Prämedikation Paracetamol 500-1.000 mg p.o. <u>1. Jahr:</u> 0,87 €-1,74 € <u>Folgejahre:</u> 0,54 €-1,08 €					
Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg KG i.v. <u>1. Jahr:</u> 121,46 € <u>Folgejahre:</u> 75,19 €					
Postmedikation Dexamethason 20 mg p.o. <u>1. Jahr:</u> 47,82 € <u>Folgejahre:</u> 29,60 €					
Bortezomib		33.962,24 €	0,00 €	2.592,00 €	
Dexamethason		120,68 €	0,00 €	0,00 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	94.226,35 €	0,00 €	0,00 €	<u>1. Jahr:</u> 151.570,05 € <u>Folgejahre:</u> 133.220,07 €
Bortezomib		<u>1. Jahr:</u> 53.066,00 € <u>Folgejahre:</u> 36.084,88 €	0,00 €	<u>1. Jahr:</u> 4.050,00 € <u>Folgejahre:</u> 2.754,00 €	
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 227,70 € <u>Folgejahre:</u> 154,84 €	0,00 €	0,00 €	
Die dargestellten Kosten sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, die Berechnungen basieren jedoch auf nicht gerundeten Werten. Die Werte beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 16 %. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; p.o.: oral Quelle: (Amgen 2020b)					

### 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.*

KdD, KRd und Kd sind zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, zugelassen. In Abschnitt 3.2.4 wurde die Anzahl der Patienten in der GKV mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf 4.700 bis 7.000 geschätzt. Dies basiert auf den G-BA Beschlüssen zu Carfilzomib und Daratumumab im Jahr 2018 (G-BA 2018a, 2018b).

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist weiterhin aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich. Nachfolgend werden daher einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von KdD nehmen, qualitativ diskutiert.

### **Kontraindikation**

Der Anteil an Patienten, für die eine Behandlung mit KdD kontraindiziert ist, ist gering und hat nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile.

### **Therapieabbrüche**

In der Studie CANDOR wurden Patienten im KdD-Arm mit einer medianen Dauer von 16,4 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 18,5 Monaten (2. Datenschnitt) behandelt. Im Studienverlauf brachen ca. 22 % (1. Datenschnitt) sowie 28 % (2. Datenschnitt) der Patienten die Behandlung mit KdD aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Amgen 2019).

### **Patientenpräferenzen**

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor.

### **Aufteilung nach ambulantem / stationärem Versorgungsbereich**

Die Kombinationstherapie KdD kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, sehr gering ist.

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von KdD ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte daher nicht möglich.

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

Es ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von KdD deutlich geringer ausfallen werden, da sich die zu erwartenden Versorgungsanteile unterhalb der Zielpopulation befinden.

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

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

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

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

Informationen zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von KdD sowie den vom G-BA definierten ZVT wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.2). Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die ZVT wurden der Lauer-Taxe entnommen (Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5; Stand der Information 15.10.2020). Zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die jeweilige Fachinformation und die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ des GKV-Spitzenverbands herangezogen (Abschnitt 3.3.4).

Informationen über Kontraindikationen und Therapieabbrüche (Abschnitt 3.3.6) stammen aus der Fachinformation von Carfilzomib beziehungsweise dem Studienbericht der pivotalen Studie CANDOR.

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

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

1. Amgen 2019. Clinical study report 20160275 (CANDOR): a randomized, open-label, phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR). Data on file.
2. Amgen 2020a. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2020. Data on file.
3. Amgen 2020b. Kostenberechnungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Data on file.
4. Bristol-Myers Squibb (BMS) 2019. Fachinformation zu Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.

5. Celgene 2020a. Fachinformation zu IMNOVID<sup>®</sup> Hartkapseln. Stand der Information: Juni 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
6. Celgene 2020b. Fachinformation zu REVLIMID<sup>®</sup> Hartkapseln. Stand der Information: November 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. 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). Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. 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). Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 11.12.2020.
9. GKV-Spitzenverband 2020. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand 01.03.2020). Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrag\\_e/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrag_e/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
10. Hexal 2020a. Fachinformation zu Bortezomib HEXAL<sup>®</sup> 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Juni 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
11. Hexal 2020b. Fachinformation zu DexaHEXAL<sup>®</sup> 4 mg/ml und 8 mg/2 ml Injektionslösung. Stand der Information: Februar 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
12. Janssen-Cilag 2020. Fachinformation zu DARZALEX<sup>®</sup> 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
13. LAUER-FISCHER GmbH 2020. Lauer-Taxe<sup>®</sup> Online 4.0. Verfügbar unter: <https://www.cgm.com/lauer-fischer>, abgerufen am: 11.12.2020.
14. Mibe 2020. Fachinformation zu Dexa inject JENAPHARM<sup>®</sup>. Stand der Information: Oktober 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
15. Pharmore 2018. Fachinformation zu Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Februar 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
16. Raab M. S., Schoehl M. und Ikenberg R. 2015. Aktuelle Versorgungsrealität der Behandlung des Multiplen Myeloms in Deutschland. Poster: Multiples Myelom I. Poster

- P777. Abstract 368. Conference: Jahrestagung der DGHO 2015 (Basel, Switzerland). Data on file.
17. ratiopharm 2019. Fachinformation zu Ranitidin-ratiopharm<sup>®</sup> 150 mg, 300 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
18. ratiopharm 2020. Fachinformation zu Paracetamol-ratiopharm<sup>®</sup> 1000 mg Tabletten. Stand der Information: März 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>, abgerufen am: 11.12.2020.
20. TAD Pharma 2019. Fachinformation zu Dexamethason TAD<sup>®</sup> 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand der Information: Juli 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
21. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2020. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>, abgerufen am: 11.12.2020.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von Kyprolis<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2020b, 2020c).

#### Anforderung an die Diagnostik

Es sind keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden, Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom erforderlich.

## **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals / spezielle Notfallmaßnahmen**

Die Behandlung mit Carfilzomib sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumortherapien erfahren ist. Die Anwendung erfolgt durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal. Die behandelnden Personen oder Einrichtungen benötigen keine für die Durchführung spezielle Notfallmaßnahmen.

## **Anforderung an die Infrastruktur**

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

## **Behandlung und Behandlungsdauer**

### ***Dosierung***

Die Dosis wird anhand der zu Therapiebeginn bestehenden KOF des Patienten berechnet. Patienten mit einer KOF größer als  $2,2 \text{ m}^2$  sollten eine Dosis entsprechend einer KOF von  $2,2 \text{ m}^2$  erhalten. Bei Gewichtsänderungen von bis zu 20 % sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

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

In Kombination mit Daratumumab und Dexamethason wird Kyprolis als 30-minütige i.v. Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über drei Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), wie in Tabelle 3 der Fachinformation angegeben, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus. Carfilzomib wird mit einer Anfangsdosis von  $20 \text{ mg/m}^2$  (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf  $56 \text{ mg/m}^2$  (maximale Dosis von 123 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden (Amgen 2020b).

Daratumumab wird i.v. mit einer Dosis von 16 mg/kg tatsächliches KG angewendet; in Zyklus 1 wird die Dosis aufgeteilt auf jeweils 8 mg/kg an den Tagen 1 und 2. Anschließend wird Daratumumab mit einer Dosis von 16 mg/kg einmal wöchentlich an den Tagen 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 2, anschließend über 4 Zyklen (Zyklen 3 bis 6) alle 2 Wochen und danach während der verbleibenden Zyklen oder bis zu einer Krankheitsprogression alle 4 Wochen angewendet.

Dexamethason wird mit einer Dosis von 20 mg p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 sowie mit einer Dosis von 40 mg p.o. oder i.v. am Tag 22 jedes 28-tägigen Zyklus angewendet. Bei Patienten im Alter von > 75 Jahren ist Dexamethason nach der ersten Woche mit einer Dosis von wöchentlich 20 mg p.o. oder i.v. anzuwenden. Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden vor Carfilzomib angewendet werden.

An Tagen, an denen mehr als eines dieser Arzneimittel angewendet wird, lautet die empfohlene Reihenfolge der Anwendung wie folgt: Dexamethason, vor der Infusion von Daratumumab anzuwendende Medikation (siehe Abschnitt „Begleitende Arzneimittel“ der Fachinformation),

Carfilzomib, Daratumumab und nach der Infusion von Daratumumab anzuwendende Medikation (siehe Abschnitt „Begleitende Arzneimittel“ der Fachinformation).

### ***Art der Anwendung***

Carfilzomib wird als i.v. Infusion angewendet. Die 20 / 56 mg/m<sup>2</sup>-Dosis muss über 30 Minuten angewendet werden.

Carfilzomib darf nicht als i.v. Injektion oder Bolus angewendet werden.

Die Infusionsleitung für die i.v. Anwendung muss unmittelbar vor und nach der Carfilzomib-Anwendung mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung zur Injektion gespült werden.

Carfilzomib nicht mit anderen Arzneimitteln mischen bzw. nicht als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln anwenden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### ***Empfohlene Dosisanpassungen***

Die Dosierung sollte der Carfilzomib-Toxizität entsprechend angepasst werden. Empfohlene Maßnahmen und Dosisanpassungen sind in Tabelle 4 der Fachinformation dargestellt. Die Dosisreduktionen sind in Tabelle 5 der Fachinformation dargestellt.

### **Besondere Patientengruppen**

#### ***Nierenfunktionsstörung***

Die Nierenfunktion sollte zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannten klinischen Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance (CrCl; Creatinine Clearance) zu Therapiebeginn (CrCl < 30 ml/min). Da die Clearance der Carfilzomib-Konzentrationen durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialysesitzung angewendet werden.

#### ***Leberfunktionsstörung***

Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten sollten Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilzomib monatlich überwacht sowie angemessene Dosisanpassungen den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 4 der Fachinformation). Auf Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist angesichts der sehr begrenzt vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu dieser Population besonders zu achten.

### ***Ältere Patienten***

Die Häufigkeit von bestimmten unerwünschten Ereignissen (einschließlich Herzinsuffizienz) bei Patienten in klinischen Studien war insgesamt höher bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren als bei Patienten im Alter von  $< 75$  Jahren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carfilzomib bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Begleitmedikation**

#### ***Antivirale Prophylaxe***

Eine antivirale Prophylaxe sollte bei Patienten, die mit Carfilzomib behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpes zoster-Reaktivierung zu senken (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### ***Thromboseprophylaxe***

Eine Thromboseprophylaxe wird bei Patienten empfohlen, die mit KdD behandelt werden, und sollte auf einer Beurteilung der zugrunde liegenden Risiken und des klinischen Status des Patienten beruhen.

#### ***Prämedikation***

Bei Patienten, die mit KdD behandelt werden, ist vor der Infusion eine Prämedikation anzuwenden, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen im Zusammenhang mit Daratumumab zu reduzieren.

Weitere Informationen zur Begleitmedikation, einschließlich vor und nach der Infusion anzuwendender Medikation, sind der Fachinformation von Daratumumab zu entnehmen.

#### ***Hydratation und Überwachung des Flüssigkeitshaushaltes***

Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 ist, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) oder für eine renale Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtlüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (Amgen 2020b).

Die empfohlene Hydratation schließt sowohl p.o. Flüssigkeiten (30 ml/kg/Tag für 48 Stunden vor Tag 1 des Zyklus 1) als auch i.v. Flüssigkeiten (250 ml bis 500 ml einer geeigneten i.v. Flüssigkeit vor jeder Dosis in Zyklus 1) ein. Je nach Bedarf sollten zusätzlich 250 ml bis 500 ml einer i.v. Flüssigkeit nach der Anwendung von Carfilzomib in Zyklus 1 infundiert werden. In den nachfolgenden Zyklen sollte je nach Bedarf mit der p.o. und / oder i.v. Hydratation fortgeföhren werden.

Bei Anwendung in Kombination mit i.v. Daratumumab ist an den Tagen, an denen i.v. Daratumumab gegeben wird, keine p.o. und / oder i.v. Hydratation erforderlich.

### ***Tumorlyse-Syndrom***

Es sollten Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS in Betracht gezogen werden.

### ***Kontrazeption***

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und / oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen während und für drei Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet. Carfilzomib kann die Wirkung von p.o. Verhütungsmitteln vermindern.

### **Überwachungsmaßnahmen**

#### ***Überwachung des Flüssigkeitshaushaltes***

Eine ausreichende Hydratation ist vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS oder einer renalen Toxizität, notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden.

#### ***Überwachung des Elektrolythaushaltes***

Die Serum-Kaliumspiegel sollten monatlich oder häufiger während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert werden, wie klinisch indiziert und abhängig von den vor Therapiebeginn gemessenen Kaliumwerten, der eingesetzten begleitenden Therapie (z. B. Arzneimittel, die dafür bekannt sind, das Risiko einer Hypokaliämie zu erhöhen) und damit zusammenhängenden Begleiterkrankungen.

#### ***Nierenfunktion***

Die Nierenfunktion sollte zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer CrCl zu Therapiebeginn (CrCl < 30 ml/min).

#### ***Leberfunktion***

Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten sollten Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilzomib monatlich überwacht werden. Auf Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist angesichts der sehr begrenzt vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu dieser Population besonders zu achten.

***Herzerkrankungen***

Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung wird eine sorgfältige Beurteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Carfilzomib eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.

***Dyspnoe***

Eine Dyspnoe ist zu untersuchen, um kardiopulmonale Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und pulmonaler Syndrome, auszuschließen.

***Hypertonie***

Alle Patienten sollten routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden.

***Tumorlyse-Syndrom***

Eine Überwachung auf Hinweise eines TLS während der Behandlung, einschließlich der regelmäßigen Bestimmung von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung, sollte erfolgen.

***Hämorrhagie und Thrombozytopenie***

Die Thrombozytenwerte sollten während der Behandlung mit Carfilzomib häufig überwacht werden.

***Venöse thromboembolische Ereignisse***

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden.

Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten.

***Thrombotische Mikroangiopathie***

Anzeichen und Symptome von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) sollten überwacht werden.

***Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV)***

Vor Beginn der Behandlung mit Carfilzomib sollten alle Patienten auf HBV untersucht werden. Bei Patienten mit positiver HBV-Serologie ist eine Prophylaxe mit Virostatika in Erwägung zu

ziehen. Sie sollten während und nach Ende der Behandlung auf klinische und labor-diagnostische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Bedarf sollten Experten für die Behandlung einer HBV-Infektion konsultiert werden.

### ***Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)***

Patienten, die Carfilzomib erhalten, sollten auf neue oder sich verschlechternde neurologische, kognitive oder verhaltensbedingte Anzeichen und Symptome überwacht werden, die im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose von ZNS-Erkrankungen auf eine PML hinweisen können.

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

Dieses Arzneimittel enthält Natrium und Cyclodextrin. Dies ist entsprechend zu berücksichtigen.

### **Wechselwirkungen**

Carfilzomib wird primär über Peptidasen- und Epoxid-Hydrolase-Aktivitäten metabolisiert. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch die begleitende Anwendung von Cytochrom (CYP) P450-Inhibitoren und -Induktoren beeinflusst wird.

In-vitro-Studien in Kulturen humaner Hepatozyten weisen nicht auf eine Induktion von humanem CYP3A4 durch Carfilzomib hin. Eine klinische Studie, bei der p.o. Midazolam als CYP3A-Tester zusammen mit einer Carfilzomib-Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> (Infusion von 2 bis 10 Minuten) eingesetzt wurde, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Midazolam durch eine begleitende Carfilzomib-Anwendung nicht beeinflusst wurde. Dies deutet darauf hin, dass durch Carfilzomib eine Inhibition des Metabolismus von CYP3A4 / 5-Substraten nicht zu erwarten ist und Carfilzomib kein CYP3A4-Induktor beim Menschen ist. Es wurde keine klinische Studie mit einer Dosis von 56 mg/m<sup>2</sup> durchgeführt. Allerdings ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in therapeutischen Konzentrationen ein Induktor von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 ist. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, wie z. B. p.o. Kontrazeptiva. Wirkungsvolle Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft sollten ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Bei Patienten, die p.o. Kontrazeptiva einnehmen, sollte eine alternative zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Carfilzomib inhibiert nicht in vitro CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6 und es wird deshalb nicht erwartet, dass als Resultat einer Inhibition die Exposition von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, beeinflusst wird.

Carfilzomib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) aber nicht des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Allerdings ist es aufgrund der Tatsache, dass Carfilzomib i.v. angewendet und stark metabolisiert wird, unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch P-gp / BCRP-Inhibitoren oder -Induktoren beeinflusst wird. Carfilzomib inhibiert in vitro bei Konzentrationen (3 µM), die niedriger sind als bei therapeutischen Dosen erwartet, den Effluxtransport von Digoxin, einem P-gp-Substrat, um 25 %. Vorsicht ist bei der

Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit anderen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Kolchizin) geboten.

Carfilzomib inhibiert in vitro den Organo-Anion-Transporter (OAT)P1B1 mit einer Inhibitory Constant ( $IC_{50}$ ) = 2,01  $\mu$ M, wohingegen nicht bekannt ist, ob Carfilzomib andere Transporter wie OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 und BSEP bei systemischem Spiegel inhibiert oder nicht. Carfilzomib inhibiert humanes UDP-Glucuronosyltransferase-Enzym (UGT)2B7 nicht, aber hemmt humanes UGT1A1 mit einer  $IC_{50}$  von 5,5  $\mu$ M. Dennoch ist das Risiko an klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten von OATP1B1 und UGT1A1 in Anbetracht der raschen Elimination von Carfilzomib, insbesondere der raschen Abnahme der systemischen Konzentration 5 Minuten nach Ende der Infusion, wahrscheinlich gering.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Carfilzomib entnommen worden:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Amgen 2020c).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Herzkrankungen (Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt & Herzstillstand)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> [...] <i>Hydratation, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes</i> Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 ist, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS oder für eine renale Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden und der Flüssigkeitsbedarf sollte individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtlüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]). [...]	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Herzerkrankungen</i></p> <p>Nach der Anwendung von Kyprolis sind eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, verringerte Ejektionsfraktion), eine myokardiale Ischämie und ein Infarkt aufgetreten. Herzstillstand mit Todesfolge trat innerhalb eines Tages nach Anwendung von Kyprolis auf, und es wurde über Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt mit Todesfolge berichtet. Zu möglichen dosisabhängigen Wirkungen siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation].</p> <p>Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Das Gesamtf Flüssigkeitsvolumen kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>Bei kardialen Ereignissen der Grade 3 oder 4 ist Kyprolis bis zur Erholung zu stoppen, und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe wieder aufgenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) erhöht. Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist auch bei asiatischen Patienten erhöht.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung wird eine sorgfältige Beurteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen.</p> <p>Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV, vor Kurzem erlittenem Myokardinfarkt und medikamentös nicht kontrollierbaren Reizleitungsstörungen waren für eine Teilnahme an klinischen Studien nicht geeignet. Diese Patienten könnten einem höheren Risiko für kardiale Komplikationen ausgesetzt sein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis eine ausführliche kardiologische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung der Blutdruckeinstellung und des Flüssigkeitshaushalts den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Herzstillstand, myokardiale Ischämie, [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis traten kardiale Toxizitäten [...] typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf 27 mg/m<sup>2</sup> in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m<sup>2</sup> in Studie PX-171-009 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kd von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit KRd von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: Herzinsuffizienz (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %) [...].</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p><i>Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie</i></p> <p>In klinischen Studien mit Kyprolis wurde über Herzinsuffizienz bei ca. 5 % der Patienten (ca. 3 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>), über Myokardinfarkt bei ca. 1 % der Patienten (ca. 1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>) und über myokardiale Ischämie bei <math>\leq 1</math> % der Patienten (<math>&lt; 1</math> % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>) berichtet. Diese Ereignisse traten typischerweise im frühen Verlauf der Kyprolis-Therapie (<math>&lt; 5</math> Zyklen) auf.</p> <p>In Studie 20160275 betrug die Gesamtinzidenz von Herzerkrankungen (beliebige Ereignisse aller Schweregrade) in der Subgruppe der Patienten mit Gefäßerkrankungen zu Therapiebeginn bzw. Hypertonie zu Therapiebeginn 29,9 % im Vergleich zu 19,8 % (KdD im Vergleich zu Kd) bzw. 30,6 % im Vergleich zu 18,1 %. Im Hinblick auf tödliche kardiale Ereignisse betrug die Inzidenz 1,9 % im Vergleich zu 0,0 % (KdD im Vergleich zu Kd) bzw. 1,5 % im Vergleich zu 0,0 %. Die zwischen dem KdD-Arm und dem Kd-Arm in der Subgruppe der Patienten mit Gefäßerkrankungen zu Therapiebeginn bzw. Hypertonie zu Therapiebeginn berichteten Unterschiede sind nicht auf eine einzelne Art eines kardialen Ereignisses zurückzuführen.</p> <p>Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>Bei Affen, denen eine einzelne i.v. Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m<sup>2</sup> und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte i.v. Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei <math>\geq 2</math> mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie / Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose / Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup>. Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m<sup>2</sup> ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> liegt.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Lungentoxizität	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Lungentoxizität</i></p> <p>ARDS, akutes Lungenversagen und akute diffuse infiltrierende Lungenerkrankungen wie Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung traten bei Patienten auf, die Kyprolis erhielten. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Es muss eine Bewertung erfolgen, und die Anwendung von Kyprolis ist bis zum Rückgang der Ereignisse zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u>  <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i>            Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, akutes Lungenversagen, [...] ein.            [...]</p> <p>In Studie 20160275 (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]), in der die Anwendung von KdD mit Kd verglichen wurde, [...]. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die im KdD-Arm im Vergleich zum Kd-Arm berichtet wurden, waren [...] Pneumonie (12 % im Vergleich zu 9 %), [...].</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u>            [...]</p> <p>Bei Affen, denen eine einzelne i.v. Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m<sup>2</sup> und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte i.v. Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie / Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose / Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup>. Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m<sup>2</sup> ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> liegt.            [...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Pulmonale Hypertonie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u>            [...]</p> <p><i>Pulmonale Hypertonie</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Es wurde bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt wurden, über pulmonale Hypertonie berichtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Eine angemessene Bewertung ist erforderlich. Kyprolis ist bei pulmonaler Hypertonie bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] pulmonale Hypertonie [...] ein. [...]</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf 27 mg/m<sup>2</sup> in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m<sup>2</sup> in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kd von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit KRd von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: [...] und pulmonale Hypertonie (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Dyspnoe	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Über Dyspnoe wurde häufig bei Patienten berichtet, die mit Kyprolis behandelt wurden. Eine Dyspnoe ist zu untersuchen, um kardiopulmonale Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und pulmonale Syndrome, auszuschließen. Die Anwendung von Kyprolis ist bei Dyspnoe mit Grad 3 und 4 bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u> <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Dyspnoe [...] ein. In klinischen Studien mit Kyprolis traten [...] und Dyspnoe typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]). Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei &gt; 20 % der Patienten) waren [...] Dyspnoe [...].</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf 27 mg/m<sup>2</sup> in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m<sup>2</sup> in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kd von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit KRd von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: [...] Dyspnoe (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %) [...].</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Dyspnoe wurde bei ungefähr 24 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen in Form von Dyspnoe war nicht schwerwiegend (&lt; 5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad <math>\geq 3</math>), klang ab, resultierte selten in einem Abbruch der Behandlung und begann im frühen Verlauf der Studie (&lt; 3 Zyklen). Für die klinische Versorgung der Dyspnoe während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Hypertonie</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen und hypertensiver Notfälle, wurde unter Kyprolis beobachtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Hypertonie wurde bei Patienten, die Kyprolis in Kombination mit Daratumumab in Studie 20160275 erhielten, häufiger berichtet. Es wird empfohlen, eine Hypertonie vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung zu regulieren. Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Kyprolis routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden. Falls die Hypertonie nicht kontrollierbar ist, sollte die Kyprolis-Dosis reduziert werden. Im Falle hypertensiver Krisen ist Kyprolis bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen [...] ein. [...]</p> <p>Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf 27 mg/m<sup>2</sup> in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m<sup>2</sup> in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kd von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit KRd von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: [...] Hypertonie (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) [...].</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen</i></p> <p>Hypertensive Krisen (hypertensive Dringlichkeit oder hypertensive Notfälle) traten nach der Anwendung von Kyprolis auf. Einige dieser Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse in Form von Hypertonie bei ungefähr 21 % der Patienten auf. Bei 8 % der Patienten traten Ereignisse in Form von Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> auf, während hypertensive Krisen bei &lt; 0,5 % der Patienten auftraten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in Form von Hypertonie war bei jenen mit oder ohne Vorgeschichte einer Hypertonie ähnlich. Für die klinische Versorgung einer Hypertonie während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation].</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Akutes Nierenversagen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Besondere Patientengruppen</i></p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden in Kombinationsstudien mit Kyprolis und Dexamethason eingeschlossen, aber von Kombinationsstudien mit Kyprolis und Lenalidomid ausgeschlossen. Daher stehen zu Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit einer CrCl &lt; 50 ml/min nur begrenzt Daten zur Verfügung. Eine angemessene Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid sollte bei Patienten mit einer zu Therapiebeginn bestehenden Nierenfunktionsstörung entsprechend den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid erwogen werden.</p> <p>Auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten wird für Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten keine Anpassung der Anfangsdosis von Kyprolis empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]). Allerdings war in klinischen Studien der Phase 3 die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in Form von akuter Niereninsuffizienz bei Patienten mit niedrigerer CrCl zu Therapiebeginn höher als bei Patienten mit höherer CrCl zu Therapiebeginn.</p> <p>Die Nierenfunktion sollte zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer CrCl zu Therapiebeginn (CrCl &lt; 30 ml/min). Angemessene Dosisanpassungen sollten den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 4 [der Fachinformation]). Es liegen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit einer CrCl zu Therapiebeginn von &lt; 30 ml/min vor.</p> <p>Da die Clearance der Kyprolis-Konzentrationen durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialysesitzung angewendet werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Tabelle 4, Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis (Nicht-hämatologische Toxizität (renal))</u></p> <p>Serum-Kreatinin gleich oder mehr als 2 x so hoch wie zu Therapiebeginn; oder</p> <p>CrCl &lt; 15 ml/min (oder CrCl sinkt auf ≤ 50 % gegenüber Therapiebeginn) oder Notwendigkeit einer Dialyse (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder CrCl).</li> </ul>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kyprolis sollte wieder angewendet werden, sobald sich die Nierenfunktion in einem Bereich um 25 % gegenüber dem Ausgangswert erholt hat. Überprüfen, ob eine um 1 Stufe verringerte Dosis wieder angewendet werden soll.</li> <li>• Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.</li> </ul> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Akutes Nierenversagen</u></p> <p>Über Fälle von akutem Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhalten haben. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Akutes Nierenversagen wurde häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom berichtet, die Kyprolis als Monotherapie erhalten haben. In klinischen Studien der Phase 3 war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz höher bei Patienten mit einer niedrigeren CrCl zu Therapiebeginn als bei Patienten mit einer höheren CrCl zu Therapiebeginn. Die CrCl war bei der Mehrheit der Patienten im weiteren Verlauf stabil. Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer CrCl zu Therapiebeginn, überwacht werden. Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen:</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] akute Nierenschädigung [...] ein. [...]</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde in zwei speziell dafür vorgesehenen Studien zur Nierenfunktionsstörung untersucht.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Die erste Studie wurde bei 50 Patienten mit multiplem Myelom und normaler Nierenfunktion (CrCl &gt; 80 ml/min, n = 12), milder (CrCl 50-80 ml/min, n = 12), mäßiger (CrCl 30-49 ml/min, n = 10) und schwerer (CrCl &lt; 30 ml/min, n = 8) Nierenfunktionsstörung sowie bei chronisch dialysepflichtigen Patienten (n = 8) durchgeführt. Kyprolis wurde als Monotherapie i.v. über 2 bis 10 Minuten mit Dosen von bis zu 20 mg/m<sup>2</sup> angewendet. Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten nach Anwendung der 15 mg/m<sup>2</sup>-Dosis in Zyklus 1 und der 20 mg/m<sup>2</sup>-Dosis in Zyklus 2 erhoben. Die zweite Studie wurde bei 23 Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom und einer CrCl von ≥ 75 ml/min (n = 13) sowie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und Dialysepflicht (n = 10) durchgeführt. Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten nach Anwendung einer 27 mg/m<sup>2</sup>-Dosis als eine 30-minütige Infusion in Zyklus 1, Tag 16 und der 56 mg/m<sup>2</sup>-Dosis in Zyklus 2, Tag 1 erhoben.</p> <p>Ergebnisse aus beiden Studien zeigen, dass der Nierenfunktionsstatus keine deutliche Auswirkung auf die Exposition gegenüber Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen hatte. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC<sub>last</sub> bei der Dosis von 15 mg/m<sup>2</sup> in Zyklus 1, Tag 1 bei milder, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie chronischer Dialyse versus normaler Nierenfunktion lag bei 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % bzw. 121,72 %. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC<sub>last</sub> bei der 27 mg/m<sup>2</sup>-Dosis in Zyklus 1, Tag 16 bzw. der 56 mg/m<sup>2</sup>-Dosis in Zyklus 2, Tag 1 bei ESRD versus normaler Nierenfunktion lag bei 139,72 % bzw. 132,75 %. In der ersten Studie erhöhte sich der M14-Metabolit, ein Peptidfragment und der häufigste zirkulierende Metabolit, bei Patienten mit milder bzw. schwerer Niereninsuffizienz um das 2- bzw. 3-Fache, und um das 7-Fache bei dialysepflichtigen Patienten (basierend auf AUC<sub>last</sub>). In der zweiten Studie war das Auftreten von M14 bei Patienten mit ESRD höher (ungefähr um das 4-Fache) als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Metabolit hat keine bekannten biologischen Aktivitäten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Zusammenhang standen, kamen bei Patienten mit einer renalen Dysfunktion zu Studienbeginn häufiger vor (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).</p> <p><u>Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</u> [...]</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei Affen, denen eine einzelne i.v. Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m<sup>2</sup> und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte i.v. Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie / Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose / Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup>. Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m<sup>2</sup> ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m<sup>2</sup> liegt.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
Thrombotische Mikroangiopathie	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Thrombotische Mikroangiopathie</i></p> <p>Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, einschließlich TTP und HUS, wurden bei Patienten berichtet, die mit Kyprolis behandelt wurden. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Anzeichen und Symptome von TTP / HUS sollten überwacht werden. Bei Verdacht auf diese Diagnose ist Kyprolis zu stoppen, und die Patienten sind auf mögliche TTP / HUS zu untersuchen. Wenn die Diagnose von TTP / HUS ausgeschlossen ist, kann wieder mit der Anwendung von Kyprolis begonnen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis-Therapie bei Patienten, die zuvor an TTP / HUS erkrankt waren, ist nicht bekannt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] thrombotische Mikroangiopathie und TTP / HUS ein.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
<p>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)</p>	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom</i></p> <p>Fälle von PRES wurden bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhielten. PRES, früher als RPLS bezeichnet, ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit, Bewusstseinsstörungen und anderen visuellen und neurologischen Beeinträchtigungen zusammen mit Hypertonie einhergehen kann und deren Diagnose durch neuro-radiologische Bildgebung bestätigt wird. Wenn Verdacht auf PRES besteht, ist die Behandlung mit Kyprolis abzubrechen. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis-Therapie bei Patienten, die früher PRES hatten, ist nicht bekannt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] PRES [...] ein.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	<p>Keine</p>
<p>Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV)</p>	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus</i></p>	<p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei Patienten, die Carfilzomib erhielten, wurden Fälle einer Reaktivierung des HBV berichtet.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Carfilzomib sollten alle Patienten auf HBV untersucht werden. Bei Patienten mit positiver HBV-Serologie ist eine Prophylaxe mit Virostatika in Erwägung zu ziehen. Sie sollten während und nach Ende der Behandlung auf klinische und labordiagnostische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Bedarf sollten Experten für die Behandlung einer HBV-Infektion konsultiert werden. Die Unbedenklichkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Carfilzomib nach Erreichen einer angemessenen Kontrolle der HBV-Reaktivierung ist nicht bekannt. Daher sollte die Wiederaufnahme der Therapie mit Experten für die Behandlung von HBV diskutiert werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen [...] Reaktivierung des HBV [...] ein.</p> <p>[...]</p> <p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Hepatitis-B-Reaktivierung</i></p> <p>In Studie 20160275 betrug die Inzidenz von Hepatitis-B-Reaktivierungen 0,6 % im KdD-Arm, verglichen mit 0 % im Kd-Arm.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> <li>• Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	
<b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>		
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</i></p> <p>Fälle von PML wurden bei mit Carfilzomib behandelten Patienten berichtet, die eine vorherige oder gleichzeitige immunsuppressive Therapie hatten.</p> <p>Patienten, die Carfilzomib erhalten, sollten auf neue oder sich verschlechternde neurologische, kognitive oder verhaltensbedingte Anzeichen und Symptome überwacht werden, die im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose von ZNS-Erkrankungen auf eine PML hinweisen können.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <sup>a</sup>	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Wenn eine PML vermutet wird, muss die weitere Anwendung ausgesetzt werden, bis die PML von einem Spezialisten unter Verwendung geeigneter diagnostischer Tests ausgeschlossen wurde. Wenn eine PML bestätigt wird, muss Carfilzomib abgesetzt werden.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</li> </ul>	
<b>Fehlende Informationen</b>		
Keine		
<p>a: Informationen über Maßnahmen zur Risikominimierung wurden anhand der Fachinformation zu Kyprolis<sup>®</sup> dargestellt. Die genannten Abschnitte beziehen sich auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 3.4.1).</p> <p>ARDS: akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome); AUC: Area Under the Curve; bzw.: beziehungsweise; ca.: circa; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); ESRD: End Stage Renal Disease; HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; l: Liter; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; ml: Milliliter; NYHA: New York Heart Association; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom; TLS: Tumorlyse-Syndrom; TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ULN: Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal); z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a, 2020b)</p>		

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

Keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus 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.*

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fach- und Produktinformation zu Carfilzomib (Amgen 2020b, 2020c) sowie des Risk-Management-Plans (RMP) (Amgen 2020a) dargestellt.

### **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. Amgen 2020a. European Union Risk Management Plan. Carfilzomib (Kyprolis®). Stand der Information: 01.09.2020 (Version 12.0). Data on file.
2. Amgen 2020b. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2020. Data on file.
3. Amgen 2020c. Produktinformation. Anhang I bis III. Data on file.

### **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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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	Überwachung der Behandlung	„Die Behandlung mit Kyprolis <u>sollte</u> unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumortherapien erfahren ist.“ (S. 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Antivirale Prophylaxe	„Eine antivirale Prophylaxe <u>sollte</u> bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, <u>erwogen werden</u> , um das Risiko einer Herpeszoster-Reaktivierung zu senken.“ (S. 2, Abschnitt 4.2)	ja
3	Maßnahmen zur Minimierung von Risikofaktoren einer Thromboembolie / Thrombose bzw. Thromboseprophylaxe	„Eine Thromboseprophylaxe <u>wird</u> bei Patienten <u>empfohlen</u> [...] und <u>sollte</u> auf einer Beurteilung der zugrunde liegenden Risiken und des klinischen Status des Patienten beruhen“ (S. 2, Abschnitt 4.2) „Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – <u>sollten</u> engmaschig überwacht werden. Es <u>sollten</u> Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren zu minimieren [...].“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
4	Prä- / Postmedikation	„Bei Patienten, die mit Kyprolis in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason behandelt werden, <u>ist</u> vor der Infusion eine Prämedikation <u>anzuwenden</u> , um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen im Zusammenhang mit Daratumumab zu reduzieren.“ (S. 2, Abschnitt 4.2) „Um das Risiko verzögerter infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, <u>soll</u> nach der Infusion folgende Medikation gegeben werden [...]“ (S. 2, Abschnitt 4.2 der Fachinformation von DARZALEX®)	ja

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)
5	Hydratation	<p>„Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 <u>ist</u>, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder für eine renale Toxizität, eine ausreichende Hydratation <u>notwendig</u>.“ (S. 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 <u>erforderlich ist</u>, [...]“ (S. 4, Abschnitt 4.4)</p> <p>„<u>Es ist sicherzustellen</u>, dass Patienten vor der Anwendung von Kyprolis in Zyklus 1 und, soweit erforderlich, in nachfolgenden Zyklen gut hydratisiert sind.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)</p>	ja
6	Überwachung auf Hinweise einer Volumenüberlastung	<p>„Alle Patienten <u>müssen</u> auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden [...]“ (S. 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>„[...] <u>sollten</u> alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)</p>	ja
7	Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes	<p>„[...] und der Flüssigkeitsbedarf <u>sollte</u> individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden.“ (S. 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Serum-Kaliumspiegel <u>sollten</u> monatlich oder häufiger während der Behandlung mit Kyprolis kontrolliert werden, [...]“ (S. 3, Abschnitt 4.2)</p>	ja
8	Anpassung des Gesamtflüssigkeitsvolumens	<p>„Wenn es klinisch indiziert ist, <u>muss</u> das Gesamtflüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden.“ (S. 2, Abschnitt 4.2)</p>	ja
9	Beurteilung und Überwachung der Nierenfunktion	<p>„Die Nierenfunktion <u>sollte</u> zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannten klinischen Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn (CrCl &lt; 30 ml/min).“ (S. 3, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Nierenfunktion <u>sollte</u> mindestens monatlich oder entsprechend anerkannten klinischen Praxisleitlinien, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn, überwacht werden.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)</p>	ja

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)
10	Beurteilung und Überwachung von Leberenzymen und Bilirubin	„Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten <u>sollten</u> Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilzomib monatlich überwacht [...] werden.“ (S. 3-4, Abschnitt 4.2)  „Leberenzyme und Bilirubin <u>sollten</u> unabhängig von den Ausgangswerten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert werden.“ (S. 5-6, Abschnitt 4.4)	ja
11	Kardiologische Untersuchung & Beurteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren	„Vor Beginn der Behandlung <u>wird</u> eine sorgfältige Beurteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren <u>empfohlen</u> .“ (S. 5, Abschnitt 4.4)  „Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien <u>sollte</u> vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis eine ausführliche kardiologische Untersuchung erfolgen.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
12	Bewertung der Lungentoxizität	„Akutes Atemnotsyndrom, akutes Lungenversagen und akute diffuse infiltrierende Lungenerkrankungen wie Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung traten bei Patienten auf, die Kyprolis erhielten. [...]Es <u>muss</u> eine Bewertung erfolgen, [...]“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
13	Bewertung pulmonaler Hypertonie	„Eine angemessene Bewertung <u>ist erforderlich</u> .“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
14	Untersuchung einer Dyspnoe	„Eine Dyspnoe <u>ist zu</u> untersuchen, um kardiopulmonale Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und pulmonaler Syndrome, auszuschließen.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
15	Untersuchung auf Hypertonie	„Alle Patienten <u>sollten</u> während der Behandlung mit Kyprolis routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
16	Arzneimittelgabe zur Senkung der Harnsäure	„Es <u>sollten</u> Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS in Betracht gezogen werden.“ (S. 5, Abschnitt 4.4.)	ja

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)
17	Überwachung und Behandlung eines TLS	„Eine Überwachung auf Hinweise eines TLS während der Behandlung, einschließlich der regelmäßigen Bestimmung der Serumelektrolyte, sowie eine sofortige Behandlung <u>sollten</u> erfolgen“ (S. 5, Abschnitt 4.4.)	ja
18	Überwachung der Thrombozytenwerte	„Die Thrombozytenwerte <u>sollten</u> während der Behandlung mit Kyprolis häufig überwacht werden.“ (S. 5, Abschnitt 4.4.)	ja
19	Überwachung von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP / HUS)	„Anzeichen und Symptome von TTP / HUS <u>sollten</u> überwacht werden.“ (S. 6, Abschnitt 4.4)	ja
20	Untersuchung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV)	„Vor Beginn der Behandlung mit Carfilzomib <u>sollten</u> alle Patienten auf HBV untersucht werden.“ (S. 6, Abschnitt 4.4)	ja
21	Prophylaxe mit Virostatika	„Bei Patienten mit positiver HBV-Serologie <u>ist</u> eine Prophylaxe mit Virostatika <u>in Erwägung zu ziehen</u> . Sie <u>sollten</u> während und nach Ende der Behandlung auf klinische und labordiagnostische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden.“ (S. 6, Abschnitt 4.4)	nein
22	Überwachung neurologischer, kognitiver oder verhaltensbedingter Anzeichen und Symptome	„Patienten, die Carfilzomib erhalten, <u>sollten</u> auf neue oder sich verschlechternde neurologische, kognitive oder verhaltensbedingte Anzeichen und Symptome überwacht werden, die im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose von ZNS-Erkrankungen auf eine PML hinweisen können.“ (S. 6, Abschnitt 4.4)	ja
23	Überwachung der Vitalparameter	„Im Falle einer Überdosierung <u>muss</u> der Patient überwacht werden, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen von Kyprolis [...]“ (S. 10, Abschnitt 4.9)	ja
<p>CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); etc.: et cetera; HBV: Hepatitis-B-Virus; HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom; min: Minute; ml: Milliliter; Nr.: Nummer; NYHA: New York Heart Association; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; S.: Seite; TLS: Tumorlyse-Syndrom; TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ZNS: Zentralnervensystem (central nervous system)  Quelle: (Amgen 2020; Janssen-Cilag 2020)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation von Kyprolis® 10 mg / 30 mg / 60 mg mit Stand vom Dezember 2020 und der Fachinformation von DARZALEX® 20 mg/ml mit Stand vom Juli 2020 (Amgen 2020; Janssen-Cilag 2020).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.*

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

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

Es wurde die EBM-Version (2020/4. Quartal) verwendet (KBV 2020).

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Amgen 2020. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2020. Data on file.
2. Janssen-Cilag 2020. Fachinformation zu DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2020. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 11.12.2020.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2020. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt - Stand 4. Quartal 2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2020.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.