

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Isatuximab (SARCLISA®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### Modul 3 A

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

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

Stand: 07.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Eigene Tabellen</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</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 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	81
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	107
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	122
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	123
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	127

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 130

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	81
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	88
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	96
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	97
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	101
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	127

**Eigene Tabellen**

Tabelle 3-A: IMWG Kriterien zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms .....	18
Tabelle 3-B: Remissionskriterien nach IMWG.....	19
Tabelle 3-C: Revised International Staging System (R-ISS).....	21
Tabelle 3-D: Prognose nach ISS und R-ISS.....	21
Tabelle 3-E: Prognostische Relevanz ausgewählter genetischer Marker.....	22
Tabelle 3-F: Kriterien zur Einleitung einer MM Therapie.....	24
Tabelle 3-G: Therapieoptionen beim MM ab der dritten Therapielinie.....	26
Tabelle 3-H: Geschlechtsspezifische Inzidenz ICD-10 C90, Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten .....	30
Tabelle 3-I: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90.....	31
Tabelle 3-J: Prognose der Inzidenz ICD-10 C90 .....	32
Tabelle 3-K: Prognose der 5- bzw. 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90.....	33
Tabelle 3-L: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason .....	113
Tabelle 3-M: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA .....	114
Tabelle 3-N: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan.....	124

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 3-1: Phasen des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom.....	15
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2015 - 2016 je 100.000 Einwohner).....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erste Therapielinie
2L	Zweite Therapielinie
AHG	Anti-Human-Globulin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-technisch-chemische Klassifikation
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
CBR	klinische Besserungsrate (clinical benefit rate)
CD38	cluster of differentiation 38
CR	Komplette Remission (complete response)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DCEP	Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin
DDD	Defined Daily Dose
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
dFLC	Differenz der freien Leichtketten
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DT-PACE	Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin oder Platinol, Adriamycin oder Doxorubicin, Cyclophosphamid und Etoposid
DTT	Dithiothreitol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDG	Fluor-desoxyglukose
FLC	Freie Leichtkette (free light chain)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDACi	Histondeacetylase-Inhibitor
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases
IFE	Immunfixations-Assays
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobulin H
IgM	Immunglobulin M
IMiD	Immunmodulator (immunomodulatory drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	L-Lactatdehydrogenase
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MR	Minimales Ansprechen (minimal response)
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
N	Anzahl (number)
N. A.	nicht angegeben
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD	Progressive Erkrankung (progressive disease)
PET	Positronenemissionstomographie
PI	Proteasom-Inhibitor



PR	partial response
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	rat sarcoma
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
sCR	Stringente komplette Remission (stringent complete remission)
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiples Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SPM	sekundärer Primärtumor (second primary malignancy)
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response)
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.*

Isatuximab (SARCLISA<sup>®</sup>) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-

Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Isatuximab wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung am 22. September 2020 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 19. Oktober 2020 wie folgt festgelegt (G-BA 2020):

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Auswahl der zVT erfolgte gemäß § 6 Kapitel V der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (G-BA 2020).

### **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).*

Am 9. Mai 2019 fand ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2019-B-051 gemäß § 7 AM-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Geschäftsstelle des G-BA statt, in dem die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für folgendes Anwendungsgebiet benannt wurde: „Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben“ (G-BA 2019).

Der G-BA definierte folgende zVT für Isatuximab im genannten Anwendungsgebiet:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Nach dem Beratungsgespräch wurde das Anwendungsgebiet im Rahmen des Zulassungsprozesses wie folgt geändert: „Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ (G-BA 2019).

Der G-BA hat die zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in seiner Sitzung am 22. September 2020 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 19. Oktober 2020 folgendermaßen angepasst (G-BA 2020):

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Dem Vorschlag des G-BA zur Festlegung der zVT von Isatuximab wird gefolgt. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber „Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason“ geführt und die vom G-BA bestimmte zVT somit vollständig umgesetzt.

*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.*

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurde die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch zugrunde gelegt (G-BA 2019).

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist der aktuellen Fachinformation von Isatuximab mit Stand April 2021 entnommen (Sanofi 2021).

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

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-051*. Data on file.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-254-z*. Data on file.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2021*.

## 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.*

#### **Definition des Multiplen Myeloms**

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne, hämatologische, seltene Krebserkrankung, die derzeit als nicht heilbar gilt und durch eine unkontrollierte Proliferation von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist (DGHO 2018). Die unkontrollierte Proliferation der Myelomzellen führt zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zur Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen bzw. von Immunglobulin-Fragmenten. Diese sind als Paraproteine (monoklonale Proteine / M-Proteine) bzw. als M-Gradient oder als klonal vermehrte Leichtketten in Serum und / oder Urin nachweisbar. Die schwerwiegenden und zu Beginn der Erkrankung oft unspezifischen Symptome werden insbesondere durch folgende Beeinträchtigungen verursacht: Verdrängung der normalen Hämatopoese, Knochenzerstörung, oft einhergehend mit Knochenschmerzen, wiederkehrende Infekte, hohe Konzentration an Immunglobulin und sekundäre Immundefekte (DGHO 2018; Fairfield 2016). Gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehört das MM zu den B-Zell-Lymphomen (Gerecke 2016).

Das MM ist im ICD-10 Katalog als C90.0 kodiert und gehört zur Gruppe C90 *Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen*. Innerhalb der Gruppe C90 ist das MM abzugrenzen von der Plasmazellenleukämie (C90.1), dem extramedullären Plasmozytom (C90.2) und dem solitären Plasmozytom (C90.3).

#### **Ursache und Pathogenese**

Die Ursache des MM ist bisher ungeklärt. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine genetische und klinische Heterogenität aus. Durch Fall-Kontroll- und Kohortenstudien konnten Risikofaktoren identifiziert werden. Dazu gehören ionisierende Strahlung und Stoffe, die in der Petrochemie und bei der Gummiverarbeitung vorhanden sind (Landgren 2006; Wallin 2011). Persönliche und familiäre Merkmale, die ein erhöhtes Risiko für das MM darstellen, sind vermehrte Fälle von Autoimmunerkrankungen in der Familie, Adipositas und chronische Infektionen. Auch Alter, Geschlecht und ethnische Faktoren haben einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung (Durie 2018).

Dem MM geht fast immer eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) als asymptomatische, prä-maligne Vorstufe voraus (Abbildung 3-1). In dem Stadium zwischen MGUS und MM besteht ein erhöhtes Risiko an MM zu erkranken (DGHO 2018). Die Prävalenz des MGUS in der Altersgruppe zwischen 45 und 75 Jahren wird in Deutschland mit 3,5 % beziffert (Eisele 2012). Eine weitere Vorstufe des MM ist das Smoldering Multiple Myelom (smoldering multiple myeloma, SMM), das üblicherweise mit Knochenschmerzen einhergeht. Die Progressionsrate vom SMM zum MM beträgt pro Jahr 0,5 % bis 1 % (Rajkumar 2014). Typischerweise ist zum Zeitpunkt der Diagnose des MM der M-Proteingehalt im Serum und/oder Urin erhöht. Weiterhin sind zum Zeitpunkt der Diagnose in der Regel Endorganschäden gemäß der CRAB (calcium, renal, anemia, bone)-Kriterien nachweisbar. Zudem ist bei Diagnose oftmals ein erhöhter Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, ein abnormaler freier Leichtkettenquotient  $> 100$  oder ein Herdbefund  $> 1$  im MRT kennzeichnend. Letztere Kriterien werden als SLiM (Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging)-Kriterien bezeichnet. Es entwickeln sich zwar nur wenige MGUS- und SMM-Fälle zu einem MM, dennoch weisen an MGUS oder SMM erkrankte Patienten ein erhöhtes Risiko auf, ein manifestes MM zu entwickeln. Die Phasen des MM sind zudem durch periodisches Therapieansprechen und Krankheitsprogressionen gekennzeichnet (Abbildung 3-1).

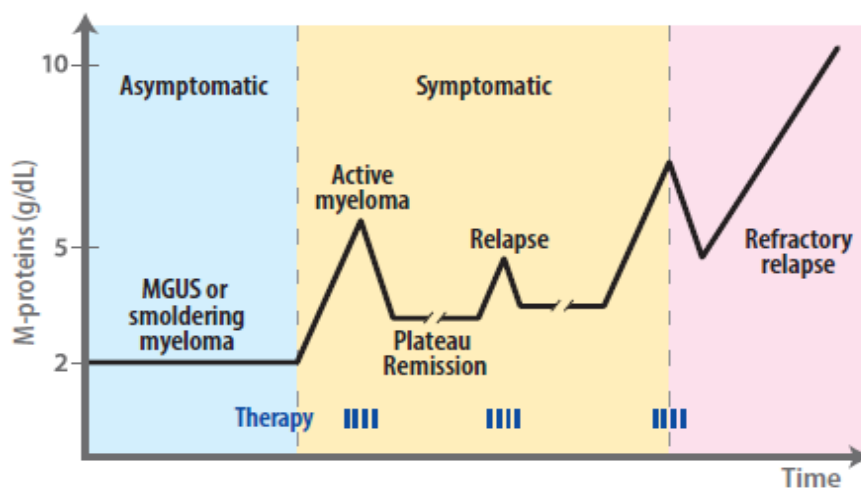


Abbildung 3-1: Phasen des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom

Quelle: (Durie 2018)

Das MM ist charakterisiert durch eine Akkumulation genetischer Veränderungen in Plasmazellen: dabei kann es zu Translokationen (Verlagerung von Genabschnitten) oder Deletionen (Verlust von Genabschnitten) kommen. Primäre genetische Veränderungen des MM umfassen Trisomien und IgH-Translokationen. Sekundäre genetische Veränderungen beinhalten: Deletionen (del(1p), del(13), del(17p)), RAS Mutationen sowie Translokation unter Beteiligung des Transkriptionsfaktors MYC. Die genetische Heterogenität beeinflusst das klinische Bild, den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und die Prognose (DGHO 2018; Kortüm 2016). In Folge genetischer Veränderungen werden Onkogene aktiviert und die



Apoptose inhibiert, so dass eine unkontrollierte Proliferation von Myelomzellen im Knochenmark induziert wird. Die Ansammlung von malignen Myelomzellen im Knochenmark resultiert vor allem in einer variablen Anämie, Knochenschmerzen aufgrund von Knochendestruktion, einer Hyperkalzämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

Im Zuge der Erkrankung wird das Immunsystem geschwächt, so dass Infektionen Hauptursachen für Morbidität und Mortalität darstellen. Infektionen können aber auch das Tumorwachstum fördern und die Chemosensitivität herabsetzen bis hin zur Chemoresistenz. Die Interaktion zwischen malignen Zellen und der Mikroumgebung des Knochenmarks über Zytokine und direkte Zellkontakte nimmt eine exponierte Rolle bei der Entstehung und Progression des MM ein (Pratt 2007). Die Krankheitsprogression geht mit einer Abnahme der Lebensqualität und einem tödlichen Verlauf einher.

Im Rahmen der unkontrollierten Proliferation der Plasmazellen können im Verlauf der Erkrankung auch Zellklone mit unterschiedlichen genetischen Modifikationen entstehen. Diese können aufgrund ihres veränderten Genprofils unterschiedlich gut auf therapeutische Maßnahmen reagieren. Das Therapieprinzip sollte jedoch unabhängig von der klonalen Heterogenität wirksam sein, so dass alle Myelomzellen gleichermaßen pharmakologisch erreicht werden können.

### **Natürlicher Verlauf**

Da die Symptome des MM unspezifisch und vielgestaltig sind, erfolgt die Diagnosestellung oftmals zu einem späten Zeitpunkt der Erkrankung (Gerecke 2016). Etwa 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei (Friese 2009; Kariyawasan 2007; Kyle 2003). Zu Beginn der Erkrankung treten diffuse Symptome wie osteolytische Knochenschmerzen (ca. 60 %), Fatigue (ca. 40 %), Leistungsminderung, Hyperkalzämie und in Folge dessen Infektneigung (ca. 10 - 20 %), Gewichtsverlust (ca. 25 %), Proteinurie und Neuropathien als dominierende Symptome auf (DGHO 2018; Fairfield 2016). Die häufigsten Symptome sind Fatigue und Knochenschmerzen. Die Fatigue ist dabei meist eine Begleiterscheinung der Anämie, die bei etwa 75 % der Patienten auftritt. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium treten pathologische Frakturen, Blutungen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung bis hin zu Nierenversagen, schwerwiegende Infektionen und neurologische Ausfälle auf (Melton 2005; Mohty 2010; Nucci 2009). Am häufigsten betroffen ist die Niere, das Herz, der Gastrointestinaltrakt, die Leber sowie das autonome und periphere Nervensystem (DGHO 2018). Diese starken Beeinträchtigungen führen dazu, dass Patienten in ihren Alltagsaktivitäten erheblich eingeschränkt sind und im Verlauf der Erkrankung zunehmend unselbstständig und pflegebedürftig werden.

### **Diagnose**

Die Diagnose des MM basiert auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (Rajkumar 2014). Demnach erfolgt anhand des Isotyps des gebildeten monoklonalen Igs und der dazugehörigen Ig-Leichtkette die Einteilung des MM nach Paraproteintypen. Hierbei machen IgG- und IgA-Myelome ca. 80 % der Erkrankung aus. Die restlichen 20 % werden als Leichtkettenmyelome klassifiziert, die aus unvollständigen Ig (Leichtketten)

bestehen (Kyle 2003). MM-Patienten mit einem IgD-, IgE- oder IgM-Myelom und asekretorischen Myelomzellen stellen hingegen eine seltene Form der Erkrankung dar (Durie 2018).

Das solitäre Plasmozytom ist eine Sonderform des MM (Dimopoulos 2000; Weber 2005). Hierbei entsteht ein isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung und somit ohne Nachweis eines monoklonalen Plasmazellklons im Knochenmark. Monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks werden als extramedulläre Erkrankungen bezeichnet und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Chamberlain 2008; Usmani 2012; Weber 2005).

Entscheidend für die Diagnosestellung des MM ist vor allem der Nachweis der CRAB-Merkmale und ein Plasmazellanteil im Knochenmark von  $\geq 10\%$  (siehe Tabelle 3-A und Tabelle 3-F). Hyperkalzämie und erhöhte Serumkreatininwerte sind ebenfalls häufige Befunde. Diese findet man bei jeweils 15 % bzw. 20 % der Patienten. Anhand einer Anamnese und körperlichen Untersuchung werden Symptome und Beschwerden des Patienten identifiziert. Im Rahmen einer Labordiagnostik erfolgt der Nachweis von monoklonalen Proteinen mit Hilfe einer Protein-Elektrophorese (Sensitivität von bis zu 97 %) in Kombination mit einer Immunfixations-Elektrophorese und einem zusätzlichen serumfreien Leichtketten-(FLC)-Assay oder einer 24-Stunden-Sammelurinanalyse. Anhand weiterführender labordiagnostischer Verfahren werden weitere Serum-Untersuchungen durchgeführt (Gesamteiweiß-, Albumin- und  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Anteil), ein Differenzialblutbild erstellt und eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt (siehe Tabelle 3-A).

Zusätzliche bildgebende Untersuchungen werden eingesetzt, um krankheitsbedingte Schäden und Beeinträchtigungen zu identifizieren. Osteolytische Knochenläsionen können mithilfe einer Ganzkörper-Computertomographie (CT), einer Positronenemissionstomographie (PET) oder eines Fluorodesoxyglukose-(FDG)-PET-CTs oder mindestens einer Ganzkörper-Röntgenaufnahme nachgewiesen werden. Zur Diagnosesicherung dient eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), um fokale Knochenmarksläsionen zu erkennen (Rajkumar 2014). Bei 80 % der Patienten lassen sich osteolytische Skelettläsionen nachweisen.

In der nachfolgenden Tabelle 3-A werden die IMWG Kriterien zur Diagnosestellung des MM zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-A: IMWG Kriterien zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms

Kriterium	Nachweisgrenze
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 %
<b>und / oder</b>	
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar
<b>und / oder</b>	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar
<b>Und</b>	
Endorganschäden <sup>a</sup>	
Hyperkalzämie	Serum-Kalzium > 0,25 mmol / l (> 1 mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder > 2,5 mmol/l (> 11 mg/dl)
Niereninsuffizienz	Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
Anämie	Hämoglobinkonzentration > 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes oder < 100 g/l
Diffuse Knochendestruktion	≥ 1 osteolytische Läsionen (Nachweis durch Röntgen, CT oder PET-CT)
<b>Oder</b>	
Biomarker <sup>b</sup>	
Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark	≥ 60 %
Ratio der beteiligten und nicht-beteiligten freien Leichtketten (FLC-Ratio)	≥ 100
Fokale Läsion (Nachweis durch MRT)	> 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT Bildgebung
a: nach CRAB-Kriterien	
b: nach SLiM-Kriterien	
CRAB: Hypercalcemia, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Lesions; CT: Computertomographie; dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (free light chain); g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmol: Millimol; µmol: Mikromol; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET-CT: Positronemissionstomographie – Computertomographie, SLiM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging	
Quelle: (DGHO 2018; Rajkumar 2014)	

### Remissionskriterien

Das langfristige Therapieziel beim MM ist die Verlängerung des Überlebens durch das Erreichen eines best- und schnellstmöglichen Ansprechens bei gleichzeitig tiefer Remission, eine zügige Symptomkontrolle sowie eine Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen. Unter Berücksichtigung individueller Krankheits- und Lebenssituationen sollen Patienten eine bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen (DGHO 2018). Die Beurteilung des Therapieansprechens, Krankheitsrezidivs und einer Refraktärität basiert auf den IMWG-Kriterien und ermöglicht eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen sowie eine

Einschätzung der Therapiewirkung und einer möglichen Therapieanpassung (Durie 2006; Kumar 2016; Moreau 2017; Rajkumar 2011; Rajkumar 2014; Rajkumar 2016). Eine Zusammenfassung der Ansprechkriterien ist Tabelle 3-B zu entnehmen. Ein tiefes und langes Ansprechen des Patienten auf die Therapie korreliert mit einer besseren Prognose für die Gesamtüberlebenszeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Tabelle 3-B: Remissionskriterien nach IMWG

Kriterien Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Ratio)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
Stringente komplette Remission (sCR) (alle Kriterien sind erfüllt)	-	nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 %; Keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
Komplette Remission (CR)	-	nicht nachweisbar in Serum und Urin	-	nicht nachweisbar	≤ 5 %
Sehr gute partielle Remission (alle Kriterien sind erfüllt) (VGPR)	≥ 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 oder < 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-Ratio nicht bestimmbar
Stabile Erkrankung (SD)	Weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
Progrediente Erkrankung (PD) (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome <sup>a)</sup> )	≥ 25 % Anstieg im Serum <u>und</u> absolut ≥ 0,5 g/dl <u>und/oder</u> ≥ 25 % Anstieg im Urin oder	-	≥ 25 % Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um	Neuaufreten oder Progress	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥ 10 %

	absolut ≥ 200 mg/24 h		mindestens 100 mg		
Refraktärität <sup>b</sup> (Ergänzung)	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				
a: Weitere Kriterien sind: Neuauftreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie b: Refraktäres Myelom CR: Complete Remission (komplette Remission); FLC: free light chain (Leichtkette); MM: Multiples Myelom; PD: Progressive Disease (progradierte Erkrankung); PR: Partial Remission (partielle Remission); sCR: Stringent Complete Remission (stringente komplette Remission); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); VGPR: Very Good Partial Remission (sehr gute partielle Remission) Quelle: (DGHO 2018; Durie 2006; Kumar 2016)					

Die IMWG definiert Refraktärität als Krankheitsprogress unter laufender Therapie oder im Zeitraum von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie (Rajkumar 2011).

Bei rezidierten, refraktären Myelomerkrankungen wird zusätzlich die Definition Minor Response (MR) zur Einschätzung der „Clinical Benefit Rate“ verwendet (CBR = MR + ≥ PR) (DGHO 2018):

- Reduktion des Serum M-Gradienten > 25 %, aber < 49 % und
- Reduktion des Urin M-Gradienten um 50 - 89 % (> 200 mg / 24 h)
- Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um 25 - 49 %
- Keine Zunahme in Anzahl und Größe von Osteolysen.

### Stadieneinteilung und Prognose

Eine Klassifikation bzw. Stadieneinteilung dient einer besseren Abschätzung der Prognose sowie zur Identifikation von prädiktiven Therapiemarkern. Im Jahr 2005 wurde das International Staging System (ISS) durch die IMWG publiziert (Greipp 2005). Demnach werden Patienten mit MM anhand des Serum-β<sub>2</sub>-Mikroglobulin- und des Serumalbumin-Gehalts in drei prognostische Subgruppen eingeteilt. Im Jahr 2016 erfolgte eine Erweiterung der ISS-Klassifikation (Revised ISS; R-ISS) um die L-Lactatdehydrogenase (LDH) und zytogenetischen Abberationen als prognostische Faktoren (Palumbo 2015). Die Stadieneinteilung kann nachfolgend Tabelle 3-C entnommen werden.

Tabelle 3-C: Revised International Staging System (R-ISS)

R-ISS Stadium	Kriterien
I	Serum-β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l <u>und</u> Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl <u>und</u> Keine chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder (14;16)) <u>und</u> LDH unterhalb des oberen Normalwertes
II	Weder R-ISS Stadium I noch Stadium III
III	Serum-β2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l <u>und</u> Chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder (14;16)) <u>oder</u> LDH oberhalb des oberen Normalwertes

del: Deletion; R-ISS: Revised International Staging System; LDH: L-Lactatdehydrogenase; t: Translokation  
Quelle: (DGHO 2018; Palumbo 2015)

**Internationales Staging System (ISS)**

Eine Zusammenfassung prognostischer Daten auf Basis von ISS und R-ISS ist in Tabelle 3-D dargestellt. Demnach reduziert sich mit höherem Stadium die Überlebenszeit, -rate und progressionsfreie Überlebensrate.

Tabelle 3-D: Prognose nach ISS und R-ISS

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

IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; R-ISS: Revised ISS  
Quelle: (DGHO 2018; Greipp 2005; Palumbo 2015)

**Minimale Resterkrankung (MRD)**

Trotz einer kompletten Remission (complete remission, CR) gemäß aktueller IMWG-Kriterien, kann bei einem Großteil der Patienten eine minimale Resterkrankung (MRD) anhand molekulargenetischer Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET nachgewiesen werden (Davies 2017).

Die Bedeutung der Beurteilung der MRD bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM hat in den letzten Jahren immer stärker zugenommen. Das Erreichen einer MRD-Negativität im Knochenmark ist einer der stärksten Prognosefaktoren beim MM (Avet-Loiseau 2017; Oliva 2020). Eine Meta-Analyse von Munshi et al. hat eindrücklich gezeigt, dass MRD-

Negativität ( $10^{-5}$ ) bei Patienten, die eine CR erreichen, einen klar nachweisbaren Einfluss sowohl auf PFS als auch auf OS hat. Der Einfluss der MRD-Negativität ( $10^{-5}$ ) auf PFS bzw. OS wurde bei durch eine systematische Literaturanalyse ermittelten Studien mit insgesamt 5.361 bzw. 2.630 Patienten überprüft. Die HR für PFS beträgt 0,31 [95 %-KI 0,27; 0,36] und für OS 0,39 [95 %-KI 0,31; 0,49] (Munshi 2020). Folglich werden MRD-Tests routinemäßig in klinischen Studien durchgeführt und werden bereits jetzt als prädiktiver Faktor verstärkt in der Standardversorgung eingesetzt. Aufgrund dieser Befunde haben sowohl die EMA als auch die FDA ihre Leitlinien für die Verwendung der MRD als Endpunkt in klinischen Studien kürzlich aktualisiert (EMA 2018; FDA 2020). Im Versorgungsalltag hingegen stellt die MRD-Bestimmung gemäß den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) derzeit noch keine Standarduntersuchung bei der Therapieentscheidung des MM dar (DGHO 2018; Kortüm 2019; Kumar 2016; Moreau 2017; Romano 2019). Gleichwohl wird dies diskutiert und es wird wissenschaftlich untersucht, inwieweit MRD-Analysen zukünftig zu einer verbesserten Diagnostik und erweiterten Therapieindividualisierung von Patienten mit MM beitragen können. Bereits jetzt wird die MRD-Analyse verstärkt eingesetzt und hat sich im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren als überlegen und einer der wichtigsten Prädiktoren des klinischen Ergebnisses erwiesen (Kortüm 2016; Kortüm 2019; Kostopoulos 2020).

### ***Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft***

Eine Zusammenfassung der prognostischen Relevanz von genetischen Hochrisiko-Markern ist Tabelle 3-E zu entnehmen. Weitere Marker wie Hyperdiploidie (günstig), t(14;20) und ampl1q21 (ungünstig) sowie andere genetische Modifikationen und Prognose-Scores werden auf Grundlage von Genexpressionsprofilen als prognostisch relevant eingestuft (Bergsagel 2013; Palumbo 2015). Genetische Marker können derzeit nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie herangezogen werden, die Testung auf bestimmte genetische Marker wie del17p, t(4;14), t(14;16), ampl1q/ gain 1q und t(11;14) bei Diagnose wird allerdings empfohlen (DGHO 2018; Dimopoulos 2021).

Tabelle 3-E: Prognostische Relevanz ausgewählter genetischer Marker

Hochrisiko	Standardrisiko
del(17p)	Alle anderen
t(4;14)	
t(14;16)	
d: Deletion; t: Translokation Quelle: (DGHO 2018)	

### **Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten**

In Deutschland werden jährlich etwa 3.000 Myelom-Neuerkrankungen bei Frauen und ca. 3.900 Neuerkrankungen bei Männern diagnostiziert (RKI 2019; ZfKD 2019c). Die meisten Erkrankungsfälle in beiden Geschlechtern sind in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre vorzufinden.

Die höchste Erkrankungsrate liegt sowohl bei Männern wie auch bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (RKI 2019). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 74 Jahren für Frauen und bei 72 Jahren für Männer. Nur etwa 2 % der Patienten erkranken an einem MM vor dem 45. Lebensjahr (DGHO 2018; Gerecke 2016). In allen Altersgruppen ist eine höhere Erkrankungsrate von Männern gegenüber Frauen nachweisbar (DGHO 2018). Das mediane Sterbealter wird mit 78 Jahren bei Frauen und 76 Jahren bei Männern beziffert (DGHO 2018). Aufgrund demographischer Veränderungen durch eine Zunahme von Personen im höheren Alter ist die Zahl der Neuerkrankungen und Todesfälle in den letzten zehn Jahren leicht angestiegen (DGHO 2018).

### **Therapie**

Das MM ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. In den letzten Jahren konnte durch die Etablierung neuer Therapieoptionen jedoch ein signifikant höheres Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden. Patienten mit einem laut Risikostratifizierung geringen Mortalitätsrisiko haben eine mindestens 50 %-Chance mehr als zehn Jahre mit der Erkrankung zu leben.

Die Therapieeinleitung beim MM beruht auf den IMWG Kriterien, die in Tabelle 3-F zusammenfassend dargestellt werden und bereits, wie in Tabelle 3-A ersichtlich, im Rahmen der Diagnose des MM herangezogen werden. Relevant für die Therapieeinleitung sind die sogenannten CRAB-Kriterien, die durch radiologische und serologische Parameter erweitert werden.



Tabelle 3-F: Kriterien zur Einleitung einer MM Therapie

Kriterium	Definition
<b>CRAB</b>	
Hyperkalzämie (C)	Calcium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin $\geq$ 2,0 mg/dl (> 173 $\mu$ mol/l) oder GFR < 40 ml/min <sup>a</sup>
Anämie (A)	Hämoglobin < 10,0 g/l (< 6,21 mmol/l) oder $\geq$ 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
<b>Myelom-definierte Biomarker<sup>b</sup></b>	
Knochenmarksinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	Freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene / nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT	> 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT Bildgebung
<p>a: Der Kreatinin-Grenzwert dient lediglich als Richtwert; bei einer eindeutigen durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionseinschränkung ist ein früher Therapiebeginn indiziert.</p> <p>b: SLiM-Kriterien</p> <p>CRAB: Hypercalcemia, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Lesions; dl: Deziliter; g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmol: Millimol; <math>\mu</math>mol: Mikromol; MRT: Magnet-Resonanztomographie, SLiM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging</p> <p>Quelle: (DGHO 2018)</p>	

Die Behandlung des MM kann bereits bei Erfüllung eines CRAB-Kriteriums initiiert werden. Es sind jedoch auch weitere Behandlungsindikationen definiert, wie (DGHO 2018):

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

Die Erkrankung weist mit ca. 90 % eine sehr hohe Rate an Rezidiven auf. In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten für diese Patienten um Proteasom-Inhibitoren (PI) (z. B. Carfilzomib oder Ixazomib), Immunmodulatoren (IMiD) (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid), Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi) (z. B. Panobinostat) oder

monoklonale Antikörper (mAb) (z. B. Daratumumab, Elotuzumab) erweitert (Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; Janssen-Cilag 2020; Secura Bio 2020; Takeda 2019). Als Standardtherapien ab der zweiten Therapielinie werden daher Zweifach- oder Dreifachkombinationen basierend auf einem PI, IMiD oder einem mAb gegeben. Nachdem ein Patient in der Erstlinientherapie einen PI oder ein IMiD erhalten hat und dabei eine geringe Wirksamkeit und/oder schlechte Verträglichkeit zeigte, ist ein Wechsel der Substanzklasse unter Aufnahme eines Wirkstoffs mit einem anderen Wirkmechanismus empfohlen (DGHO 2018; Kumar 2020; Laubach 2016; Moreau 2017).

Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktären MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021b). Gemäß Zulassung kommen für die Behandlung mit Isatuximab Patienten ab der Drittlinientherapie infrage (Sanofi 2021b). Folglich werden im vorliegenden Dossier lediglich Therapieoptionen ab der Drittlinientherapie dargestellt, die laut ESMO und DGHO-Leitlinie bei betroffenen MM-Patienten anzuwenden sind (DGHO 2018; Dimopoulos 2021).

### ***Drittlinientherapie beim MM***

Die meisten Patienten in der dritten Therapielinie sind bereits refraktär auf eine oder mehrere Vortherapien oder sind gekennzeichnet durch ein Rezidiv nach Zweitlinientherapie. Die Medikationswahl ab Drittlinientherapie ist sowohl von den Zielen des Patienten als auch von den patientenindividuellen Erfahrungen mit vorausgegangenen Behandlungen abhängig (DGHO 2018).

In Tabelle 3-G werden die Therapieoptionen für Patienten dargestellt, die mindestens zwei vorherige Behandlungen erhalten haben. Eine Beschreibung der Wirkungsweise der verschiedenen Wirkstoffe ist Modul 2 zu entnehmen.

Tabelle 3-G: Therapieoptionen beim MM ab der dritten Therapielinie

Therapieoption
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit ist eine Wiederholung der Zweitlinientherapie angezeigt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erneute Gabe einer weiteren Wirkstoffkombination (Zwei- oder Dreifachkombinationen) aus der Zweitlinientherapie</li> </ul>
<u>Therapieoptionen, die ab der dritten Therapielinie zugelassen sind:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Panobinostat</b> in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason (Secura Bio 2020)</li> <li><b>Pomalidomid</b> in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Celgene 2020a)</li> <li><b>Daratumumab-Monotherapie</b> (Janssen-Cilag 2020)</li> <li><b>Elotuzumab</b> in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (BMS 2020)</li> <li><b>Ab der vierten Therapielinie:</b> Belantamab Mafodotin Monotherapie (GSK 2020)</li> </ul>
<u>Zusätzliche Therapieoptionen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zytostatika:</b> Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Melphalan als Monotherapie oder in Kombination; kontinuierliche Infusion von DCEP oder DT-PACE</li> </ul>
DCEP: Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin; DT-PACE: Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin oder Platinol, Adriamycin oder Doxorubicin, Cyclophosphamid und Etoposid. Quellen: (BMS 2020; Celgene 2020a; DGHO 2018; Dimopoulos 2021; GSK 2020; Janssen-Cilag 2020; Secura Bio 2020)

### Zielpopulation

Die Zielpopulation von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021b).

Die bisherige Standardtherapie zur Behandlung des MM, bestehend aus der Kombination Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason, ist in den letzten Jahren um weitere Wirkstoffe insbesondere in den Wirkstoffklassen der immunmodulierenden Wirkstoffe (IMiD), der Proteasom-Inhibitoren (PI) und der monoklonalen Antikörper ergänzt worden. Zum Einsatz kommen mittlerweile insbesondere folgende Wirkstoffe: Daratumumab, Pomalidomid, Panobinostat, Ixazomib, Elotuzumab und Carfilzomib. In allen Leitlinien wird einheitlich empfohlen, mindestens einen dieser Wirkstoffe in Kombination mit den bisherigen Standardwirkstoffen Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason einzusetzen (acis 2020; Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; DGHO 2018; Dimopoulos 2021; Janssen-Cilag 2019, 2020; Moreau 2017; Rajkumar 2016; Secura Bio 2020; Takeda 2019).

Für die beschriebene Zielpopulation besteht ein dringender Therapiebedarf an wirksamen Substanzen ab der dritten Therapielinie, welche die Therapieziele in späteren Therapielinien - die Verlängerung der Überlebensdauer und Erhalt der Lebensqualität - erreichen und dabei gut verträglich sind (G-BA 2021).

### 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.*

#### **Therapeutischer Bedarf**

##### ***Überleben und Refraktärität***

Das MM ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate von MM-Patienten liegt bei ca. 41 %, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 21 % für Männer und 24 % für Frauen (RKI 2019). Die Erkrankung zeichnet sich durch eine hohe Rezidivrate von ca. 90 % aus. Der für das MM typische Krankheitsverlauf zeichnet sich durch einen Wechsel zwischen periodischem Therapieansprechen und Krankheitsprogression aus. Dabei hängt die Zeit bis zu einem Rezidiv von der Tiefe des Ansprechens auf die jeweilige Therapie ab. Je tiefer das Ansprechen desto länger ist die Zeit bis zu einem Rezidiv. Die Krankheitsprogression ist auf die Bildung von Resistenzen der Plasmazellklone gegen die eingesetzten Wirkstoffe zurückzuführen. Die Patienten zeigen sich refraktär gegenüber den Wirkstoffen, wenn diese Resistenz unter oder unmittelbar nach der Therapie auftritt (Kumar 2020).

In den letzten Jahren konnte durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ein signifikant höheres Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden. Die Standardtherapien für rezidierte / refraktäre Patienten umfassen gemäß DGHO-Leitlinie Zweifach- oder Dreifachkombinationen basierend auf Lenalidomid oder Bortezomib unter Hinzunahme folgender Wirkstoffe (DGHO 2018):

- PI: Carfilzomib, Ixazomib
- IMiD: Pomalidomid
- HDACi: Panobinostat
- mAb: Daratumumab, Elotuzumab

Auch wenn in den vergangenen Jahren durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ein signifikant höheres Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden konnte, besteht dennoch der Bedarf an weiteren an die Patienten angepassten Therapieoptionen, um das Gesamtüberleben zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten. Die aufgeführten Standardtherapien sind bei vortherapierten Patienten teils nicht mehr effektiv und kommen somit oft nicht mehr infrage. Patienten, die bereits mehr als drei Therapielinien erhalten haben oder eine doppelte Refraktärität gegenüber einem PI und einem IMiD aufweisen, haben ein medianes Gesamtüberleben von lediglich 8 bis 13 Monaten (Usmani 2016).

### ***Lebensqualität und Sicherheit***

Mit dem Fortschreiten der MM-Erkrankung nimmt die Lebensqualität der betroffenen Patienten aufgrund patientenindividueller krankheits- oder therapieassoziierter Morbidität ab. Daher ist der Erhalt der Lebensqualität eines der Therapieziele beim rezidierten MM, insbesondere in den späten Therapielinien.

Durch den Einsatz verschiedener Substanzen in mehreren Therapielinien wird das Auftreten kumulativer Toxizität begünstigt. Dies kann dazu führen, dass die Therapiemöglichkeiten an einem gewissen Punkt aufgrund des nicht mehr vertretbaren Nebenwirkungsprofils ausgeschöpft sind. Eine häufige Folge kumulativer Toxizität sind beispielsweise das Auftreten peripherer Neuropathien, Neutropenie, Thrombozytopenie oder eine beeinträchtigte Hämatopoese (Goldschmidt 2014; Kumar 2004; Moreau 2017).

Insgesamt besteht daher aufgrund der geringen Überlebenszeit, hohen Refraktärität, der krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten und der teils kumulativen Toxizität bei der im Dossier betrachteten Patientenpopulation ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln (Dingli 2017).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Isatuximab**

Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, effiziente Therapie für MM-Patienten zur Verfügung, die bereits mit Lenalidomid und einem PI behandelt wurden. In Kombination mit dem IMiD der zweiten Generation Pomalidomid kann der zunehmenden Therapierefraktärität entgegengewirkt werden.

Aufgrund der hohen Expression des CD38-Rezeptors auf Myelomzellen ermöglicht Isatuximab eine zielgerichtete, selektive Therapie bei gleichzeitiger Schonung anderer Zellstrukturen.

Im Rahmen der ICARIA-MM Studie wurde Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid plus Dexamethason untersucht. In der Studie konnte gezeigt werden, dass Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason den hohen Bedarf für eine wirksame und gut verträgliche Therapie bei MM-Patienten, die Lenalidomid und einen PI als Vortherapie erhalten haben, decken kann. Die Dreifachkombination Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigt gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid mit Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine positive Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, eine erheblich verlängerte Zeit bis zur Progression, einen höheren Anteil an von der Behandlung profitierenden Patienten mit kompletter Remission sowie erhebliche bis beträchtliche Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil, bei dem auch unerwünschte Ereignisse gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 bis 4 nicht zum Therapieabbruch führen. Damit stellt Isatuximab als mAb eine wichtige Substanz bei der Erreichung der Therapieziele einer Verlängerung des Überlebens und Erhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit für MM-Patienten in späteren Therapielinien dar.

### 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.*

Als allgemein akzeptierte Datenquellen für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland gelten die Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI), des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). In dem Bericht des RKI und in der ZfKD-Datenbank werden Daten zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz auf Ebene der ICD-10 C90: *Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen* berichtet. Dies umfasst die Diagnosen Multiples Myelom (ICD-10 C90.0), Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), Extramedulläres Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und Solitäres Plasmozytom (ICD-10 C90.3). Im GEKID Atlas finden sich zum MM lediglich Angaben auf der Ebene der ICD-10 C88-90 *Bösartige immunproliferative Krankheiten*. Daher werden im Folgenden nur der aktuellste RKI Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ und die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen, da hier Zahlen auf der Ebene ICD-10 C90 berichtet werden (RKI 2019; ZfKD 2019c).

#### **Inzidenz des MM**

Gemäß ZfKD lag die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2016 bei 6.912 Patienten, davon 3.004 Frauen und 3.908 Männer (ZfKD 2019c). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI einen Anstieg von insgesamt 9,95 % auf ca. 7.600 Patienten (RKI 2019). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate hingegen ist sowohl bei Männern wie auch bei Frauen in den Jahren zwischen 2015 und 2016 stabil bei ca. 6/100.000 bzw. 4/100.000 Einwohnern geblieben und wird auch für 2020 prognostiziert, siehe Tabelle 3-H.

Tabelle 3-H: Geschlechtsspezifische Inzidenz ICD-10 C90, Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsrate

Jahr	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a</sup>	
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2015	4.012	3.121	7.133	6,4	4,0
2016	3.908	3.004	6.912	6,1	3,8
2020 <sup>b</sup>	4.400	3.200	7.600	6,4	3,9

a: Altersstandardisiert nach Europastandard alt, pro 100.000 Einwohner  
b: Prognose des RKI  
Quelle: (RKI 2019; ZfKD 2019c, 2019d)

Die Erkrankungsrate beim MM weisen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede auf. So betrifft das MM Männer häufiger als Frauen und steigt mit höherem Alter deutlich an (RKI 2019). Lediglich 2 % der MM-Erkrankungen werden vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert, siehe Abbildung 3-2.

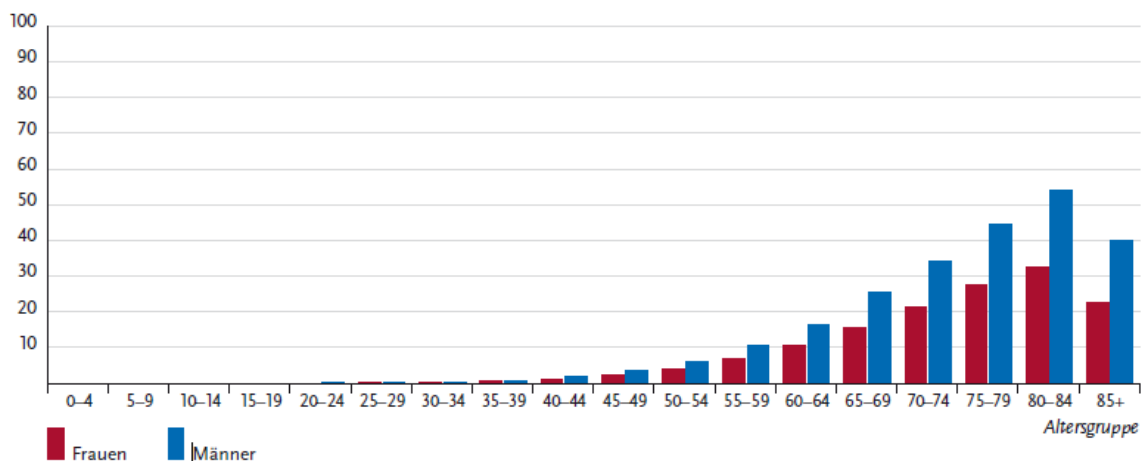


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2015 - 2016 je 100.000 Einwohner)

Quelle: (RKI 2019)

### Prävalenz des MM

Zur Prävalenz machen ZfKD und RKI Angaben zur 5- bzw. 10-Jahresprävalenz. Beide Prävalenzen beruhen auf den Neuerkrankungen in diesem Zeitraum abzüglich der Sterbefälle in demselben Zeitraum. Patienten, die zu Beginn des Zeitraums bereits erkrankt waren, werden nicht berücksichtigt, weshalb die Prävalenzangaben eine Unterschätzung darstellen.

Für die 5-Jahresprävalenz werden aus der ZfKD Datenbank Angaben für die Jahre von 2011 bis 2016 herangezogen. Diese beträgt im Jahr 2016 für Frauen 9.777 und für Männer 12.580, d. h. insgesamt 22.357 Patienten. Das RKI prognostiziert in seinem Bericht „Krebs in

Deutschland für 2015/2016“ für das Jahr 2020 eine 5-Jahresprävalenz von 22.400 Patienten. Zu der 10-Jahresprävalenz werden in der ZfKD Datenbank Angaben für die Jahre von 2011 bis 2016 gemacht. Diese beträgt im Jahr 2016 für Frauen 14.602 und für Männer 18.327, d. h. insgesamt 32.929 Patienten. Das RKI prognostiziert für 2020 eine 10-Jahresprävalenz von 32.900 Patienten, siehe Tabelle 3-I.

Tabelle 3-I: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90

Jahr	5-Jahresprävalenz			10-Jahresprävalenz		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
2011	9.836	11.548	<b>21.384</b>	13.725	15.601	<b>29.326</b>
2012	9.811	11.865	<b>21.676</b>	13.987	16.393	<b>30.380</b>
2013	9.719	11.983	<b>21.702</b>	14.174	16.788	<b>30.962</b>
2014	9.707	12.127	<b>21.834</b>	14.374	17.197	<b>31.571</b>
2015	9.795	12.463	<b>22.258</b>	14.537	17.852	<b>32.389</b>
2016	9.777	12.580	<b>22.357</b>	14.602	18.327	<b>32.929</b>
2020 <sup>a</sup>	9.800	12.600	<b>22.400</b>	14.600	18.300	<b>32.900</b>

a: Prognose des RKI  
Quelle: (RKI 2019; ZfKD 2019a, 2019b)

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

### Änderung der Inzidenz bis zum Jahr 2026

Die Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die nächsten fünf Jahre basiert auf der Annahme einer gleichbleibenden jährlichen Wachstumsrate, welche linear in die Zukunft fortgeschrieben wird. Dieser Ansatz wurde auch in bisherigen Dossiers zu MM gewählt. Aufgrund der Schwankung der berichteten und prognostizierten Zahlen des ZfKD und RKI zwischen den Jahren 2012 und 2020 wird die Unsicherheit bei der Inzidenzprognose im Folgenden anhand einer Spanne abgebildet (RKI 2019; ZfKD 2019c).

Als Untergrenze für die Inzidenzentwicklung werden die Angaben der letzten fünf verfügbaren Jahre zwischen 2012 und 2016 aus der Datenbank des ZfKD herangezogen. Mit einer Veränderung von 6.801 (Jahr 2012) auf 6.912 Patienten (Jahr 2016) ergibt sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,41 % (ZfKD 2019c).

Zieht man hingegen die Steigerung der Inzidenz im gesamten berichteten Zeitraum zwischen 1999 und 2016 von 5.327 auf 6.912 Patienten heran, ergibt sich eine deutlich höhere mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,54 %. Diese wird daher im Folgenden als Obergrenze für die mittlere jährliche Steigerungsrate zugrunde gelegt (Sanofi 2021a).



Somit ergibt sich basierend auf der Annahme einer jährlichen Steigerungsrate zwischen 0,41 und 1,54 % für das Jahr 2025 eine prognostizierte Inzidenz von 7.789 bis 8.330 Patienten, siehe Tabelle 3-J.

Tabelle 3-J: Prognose der Inzidenz ICD-10 C90

	2020	2021		2022		2023		2024		2025		2026	
<b>Frauen</b>	3.200	3.213	3.249	3.226	3.299	3.240	3.350	3.253	3.402	3.266	3.454	3.280	3.507
<b>Männer</b>	4.400	4.418	4.468	4.436	4.537	4.454	4.606	4.473	4.677	4.491	4.749	4.509	4.823
<b>Gesamt</b>	7.600	7.631	7.717	7.662	7.836	7.694	7.957	7.725	8.079	7.757	8.204	7.789	8.330

Basierend auf einer mittleren jährlichen Steigerungsrate von 0,41 % bzw. 1,54 %.  
Quelle: (RKI 2019; ZfKD 2019c); Eigene Berechnungen

### Änderung der 5- und 10-Jahresprävalenz bis zum Jahr 2026

Die Prävalenzentwicklung in den nächsten fünf Jahren wird auf Basis der 5- und der 10-Jahresprävalenz berechnet. Basierend auf den Angaben zu den 5-Jahresprävalenzen der verfügbaren Jahre zwischen 2011 und 2016 von 21.384 bzw. 22.357 Patienten ergibt sich eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 0,89 % bzw. zu den 10-Jahresprävalenzen der verfügbaren Jahre zwischen 2011 und 2016 von 29.326 bzw. 32.929 Patienten eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 2,34 % (ZfKD 2019a, 2019b).

Basis für die Prognose bis 2026 sind die vom RKI für das Jahr 2020 prognostizierten 22.400 Patienten (5-Jahresprävalenz) bzw. 32.900 Patienten (10-Jahresprävalenz) (RKI 2019). Somit ergibt sich für das Jahr 2026 eine prognostizierte 5-Jahresprävalenz von 23.623 Patienten bzw. eine prognostizierte 10-Jahresprävalenz von 37.798 Patienten, siehe Tabelle 3-K.

Tabelle 3-K: Prognose der 5- bzw. 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90

Jahre	2020 <sup>a</sup>	2021	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Steigerung</b>	<b>5-Jahresprävalenz, prognostiziert</b>						
<b>0,89 %</b>	22.400	22.599	22.800	23.003	23.308	23.415	23.623
<b>Steigerung</b>	<b>10-Jahresprävalenz, prognostiziert</b>						
<b>2,34 %</b>	32.900	33.670	34.458	35.264	36.089	36.934	37.798
a: Prognose des RKI für 2020.							
Jährliche Steigerungsrate 5-J.-Prävalenz (2011-2016): $\sqrt[5]{\frac{5\text{-J.-Prävalenz 2016}}{5\text{-J.-Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{22.357}{21.384}} - 1 = 0,89 \%$							
Jährliche Steigerungsrate 10-J.-Prävalenz (2011-2016): $\sqrt[5]{\frac{10\text{-J.-Prävalenz 2016}}{10\text{-J.-Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{32.929}{29.326}} - 1 = 2,34 \%$							
Quelle: (RKI 2019; ZfKD 2019a, 2019b); Eigene Berechnungen							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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 3-1: 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)
Isatuximab (SARCLISA®)	2.862	2.514
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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.*

Die Zielpopulation für Isatuximab ist gemäß Anwendungsgebiet durch folgende Charakteristika gekennzeichnet (Sanofi 2021b):

- Vorliegen eines symptomatischen Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0),
- mindestens zwei vorausgegangene Therapien,
- Vorbehandlung mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor und
- Krankheitsprogression unter der vorausgegangenen Therapie

Zur Quantifizierung der Zielpopulation für Isatuximab sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Es liegen allerdings mehrere Nutzenbewertungsverfahren im Bereich des MM vor, deren Größe der Zielpopulation auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Isatuximab übertragbar ist (G-BA 2016a, 2016b, 2018, 2020). Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation wird der aktuellste G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (2019-10-01-D-490) aus dem Jahr 2020 herangezogen und auf das Jahr 2021 hochgerechnet.

### **G-BA Beschluss**

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zur Nutzenbewertung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (2019-10-01-D-490) wird die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 2.470 Patienten festgelegt. Als Basis für die Berechnung wurden für das Jahr 2016 Patientenzahlen von 2.300 Patienten aus den Beschlüssen zu Pomalidomid, Panobinostat und Daratumumab zugrunde gelegt (G-BA 2016a, 2016b, 2018). Zur Hochrechnung dieser Zielpopulation auf das Jahr 2019 legte der G-BA eine jährliche Steigerungsrate auf Basis der 5-Jahresprävalenz zwischen 2009 und 2014 von 1,43 % zugrunde. Da sich die ursprünglichen Angaben von 2.300 Patienten auf das Jahr 2014 beziehen, erfolgte die Hochrechnung für den Zeitraum von 2014 bis 2019, d. h. über fünf Jahre hinweg:

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

### **Jährliche Steigerungsrate der Prävalenz**

Zur Bestimmung der aktuellen jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahresprävalenz liegen mittlerweile Angaben aus dem RKI Bericht 2019 vor (RKI 2019). Auf Basis der Zahlen für den Zeitraum von 2011 bis 2016 ergibt sich eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 0,89 %, wie in Tabelle 3-K dargestellt. Neben der 5-Jahresprävalenz liegen erstmalig auch Angaben zur 10-Jahresprävalenz vor (ZfKD 2019b). Im Sinne der Konsistenz mit vorherigen

Nutzenbewertungsverfahren wird nachfolgend jedoch für die Berechnung der GKV-Zielpopulation die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate auf Basis der 5-Jahresprävalenz herangezogen.

### **Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2021**

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation werden die 2.470 GKV-Patienten in 2019 anhand einer jährlichen Steigerungsrate von 0,89 % auf das Jahr 2021 hochgerechnet. Somit ergeben sich insgesamt 2.514 GKV-Patienten in der Zielpopulation:

$$2.470 * 1,0089^2 = 2.514$$

### **Bestimmung der Zielpopulation für 2021**

Zur Berechnung der gesamten Zielpopulation wurden die aktuellen Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für das Jahr 2019 herangezogen und auf die Bevölkerung in Deutschland in 2019 bezogen. Mit Stand Dezember 2019 lebten 83.166.711 Menschen in Deutschland. Die absolute Anzahl an GKV-Versicherten betrug im Jahresdurchschnitt 2019 73.052.555 Versicherte. Demnach liegt der Anteil an GKV-Versicherten bei 87,84 % (BMG 2020; Destatis 2020). Somit beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt 2.862 Patienten.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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
Isatuximab	SARCLISA® in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Beträchtlich	2.514
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der GKV-Patienten in der vorliegenden Indikation, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen unter einer Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vorliegt, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und beträgt 2.514 Patienten.

### 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.*

Epidemiologische Informationsquellen zum MM wurden im Februar 2020 anhand einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert. Die Suche erfolgte in englischer und deutscher Sprache und wurde in nationalen und internationalen Fachpublikationen, Fachbüchern und Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften entnommen. Die Aktualität der identifizierten Literatur und Leitlinien wurde im März 2021 überprüft.

Die Informationen für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 stammen aus einer orientierenden Literaturrecherche zahlreicher Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften, Leitlinien, medizinischen Handbüchern zum Thema MM sowie aus den aktuellen Fachinformationen der Arzneimittel.

Recherchierte Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft und bei Eignung die Volltexte beschafft. Alle Publikationen mit relevantem Informationsgewinn zu folgenden Themen wurden eingeschlossen:

- Beschreibung und Klassifikation des MM
- Epidemiologie des MM
- Diagnose und pharmakologische Therapie des MM
- Therapeutischer Bedarf
- Informationen zu Prävalenz und / oder Inzidenz von MM in Deutschland

Die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 basieren auf dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ des RKI und der Datenbank des ZfKD (RKI 2019; ZfKD 2019a, 2019b, 2019c, 2019d).

Die Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 beruht auf den Beschlüssen des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren Pomalidomid, Panobinostat, Daratumumab und Elotuzumab. Die Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten basieren auf Daten zur deutschen Bevölkerung des Statistischen Bundesamts und Daten zur Anzahl an GKV-Versicherten vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG 2020; Destatis 2020; G-BA 2016a, 2016b, 2018, 2020; RKI 2019).

Des Weiteren wurden Fachinformationen, die ESMO Leitlinie sowie die DGHO-Leitlinie referenziert (acis 2020; Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; DGHO 2018; Dimopoulos 2021; Janssen-Cilag 2019, 2020; Moreau 2017; Rajkumar 2016; Secura Bio 2020; Takeda 2019).

### 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. acis Arzneimittel GmbH (acis) 2020. *Fachinformation Dexamethason acis® Tabletten: Stand: Oktober 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013286>, abgerufen am: 01.03.2021.
2. Amgen GmbH (Amgen) 2020. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg / 30 mg / 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020855>, abgerufen am: 01.03.2021.
3. Avet-Loiseau H., Lauwers-Cances V. und Corre J. 2017. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Final Analysis of the IFM2009 Trial*. Blood 130 (Supplement 1), S. 435.
4. Bergsagel P. L. und Chesi M. 2013. *V. Molecular classification and risk stratification of myeloma*. Hematological oncology 31 Suppl 1 (n.a.), S. 38–41.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2020. *Fachinformation Empliciti® 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>, abgerufen am: 01.03.2021.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2019: Stand: 14. April 2020*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf), abgerufen am: 11.08.2020.
7. Celgene Europe B.V. (Celgene) 2020a. *Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln: Stand: November 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>, abgerufen am: 01.03.2021.
8. Celgene Europe B.V. (Celgene) 2020b. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln: Stand: November 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020619>, abgerufen am: 01.03.2021.
9. Chamberlain M. C. und Glantz M. 2008. *Myelomatous meningitis*. Cancer 112 (7), S. 1562–1567.

10. Davies F. E. 2017. *Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy?* Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2017 (1), S. 205–211.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 12.12.2018.
12. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 309–322.
13. Dimopoulos M. A., Moulopoulos L. A., Maniatis A. et al. 2000. *Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma.* Blood 96 (6), S. 2037–2044.
14. Dingli D., Ailawadhi S., Bergsagel P. L. et al. 2017. *Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy.* Mayo Clinic proceedings 92 (4), S. 578–598.
15. Durie B. G. M. 2018. *International Myeloma Foundation: Concise Review of Disease and Treatment Options: Multiple Myeloma.* Verfügbar unter: <https://www.myeloma.org/sites/default/files/resource/ConciseReview.pdf>, abgerufen am: 03.05.2019.
16. Durie B. G. M., Harousseau J.-L., Miguel J. S. et al. 2006. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia 20 (9), S. 1467–1473.
17. Eisele L., Durig J., Huttmann A. et al. 2012. *Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany.* Annals of hematology 91 (2), S. 243–248.
18. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Guideline on the use of minimal residual disease as a 4 clinical endpoint in multiple myeloma studies.* Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies>, abgerufen am: 10.09.2020.
19. Fairfield H., Falank C., Avery L. et al. 2016. *Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments.* Annals of the New York Academy of Sciences 1364 (1), S. 32–51.
20. Friese C. R., Abel G. A., Magazu L. S. et al. 2009. *Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma.* Leukemia & lymphoma 50 (3), S. 392–400.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf), abgerufen am: 14.12.2020.



22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Panobinostat\\_D-180\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_BAnz.pdf), abgerufen am: 14.12.2020.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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: 14.12.2020.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-490\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf), abgerufen am: 14.12.2020.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin - Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 26. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:17 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26\\_Wortprotokoll\\_Belantamab%20Mafodotin\\_D-582.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf), abgerufen am: 12.02.2021.
26. Gerecke C., Fuhrmann S., Striffler S. et al. 2016. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Deutsches Ärzteblatt international 113 (27-28), S. 470–476.
27. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2020. *Fachinformation Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.: Stand: September 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>, abgerufen am: 27.11.2020.
28. Goldschmidt H., Raab M.-S., Neben K. et al. 2014. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe 20 (3), S. 250–256.
29. Greipp P. R., San Miguel J., Durie B. G. M. 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.
30. Janssen-Cilag International NV (Janssen-Cilag) 2019. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Februar 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008387>, abgerufen am: 01.03.2021.

31. Janssen-Cilag International NV (Janssen-Cilag) 2020. *Fachinformation Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung: Stand: Juli 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023056>, abgerufen am: 01.03.2021.
32. Kariyawasan C. C., Hughes D. A., Jayatilake M. M. et al. 2007. *Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis*. QJM: monthly journal of the Association of Physicians 100 (10), S. 635–640.
33. Kortüm K. M. und Einsele H. 2019. *Diagnostische und therapeutische Betrachtungen zum Rezidiv des multiplen Myeloms*. Der Internist 60 (1), S. 34–41.
34. Kortüm K. M., Mai E. K., Hanafiah N. H. et al. 2016. *Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes*. Blood 128 (9), S. 1226–1233.
35. Kostopoulos I. V., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M. et al. 2020. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches*. Frontiers in oncology 0 (10), S. 860.
36. Kumar S., 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.
37. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020*. Verfügbar unter: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/10/article-p1154.xml>, abgerufen am: 23.02.2020.
38. 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.
39. Kyle R. A., Gertz M. A., Witzig T. E. et al. 2003. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clinic proceedings 78 (1), S. 21–33.
40. 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.
41. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. et al. 2016. *Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group*. Leukemia 30 (5), S. 1005–1017.
42. Melton L. J. 3., Kyle R. A., Achenbach S. J. et al. 2005. *Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 20 (3), S. 487–493.
43. 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.
44. Moreau P., San Miguel J., 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 (suppl\_4), S. iv52-iv61.

45. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. 2020. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma*. *Blood advances* 4 (23), S. 5988–5999.
46. Nucci M. und Anaissie E. 2009. *Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49 (8), S. 1211–1225.
47. Oliva S., D'Agostino M., Boccadoro M. et al. 2020. *Clinical Applications and Future Directions of Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma*. *Frontiers in oncology* 10, S. 1.
48. 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.
49. Pratt G., Goodyear O. und Moss P. 2007. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. *British journal of haematology* 138 (5), S. 563–579.
50. Rajkumar S. V. 2016. *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 0 (36), S. e418-e423.
51. 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.
52. Rajkumar S. V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. 2011. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. *Blood* 117 (18), S. 4691–4695.
53. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf), abgerufen am: 06.07.2020.
54. Romano A., Palumbo G. A., Parrinello N. L. et al. 2019. *Minimal Residual Disease Assessment Within the Bone Marrow of Multiple Myeloma: A Review of Caveats, Clinical Significance and Future Perspectives*. *Frontiers in oncology* 9, S. 699.
55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Eigene Berechnungen zur Zielpopulation von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason*. Data on file.
56. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: April 2021.
57. Secura Bio Limited (Secura Bio) 2020. *Fachinformation Farydak® 10 mg / 15 mg / 20 mg Hartkapseln*. Stand: April 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020810>, abgerufen am: 01.03.2021.

58. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf: Stand 31.12.2019*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, abgerufen am: 11.08.2020.
59. Takeda GmbH (Takeda) 2019. *Fachinformation NINLARO® 2,3 mg / 3 mg / 4 mg Hartkapseln: Stand: September 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021424>, abgerufen am: 11.08.2020.
60. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2020. *Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/134605/download>, abgerufen am: 10.09.2020.
61. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. 2016. *Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With  $\geq 3$  Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD*. *The oncologist* 21 (11), S. 1355–1361.
62. Usmani S. Z., Heuck C., Mitchell A. et al. 2012. *Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents*. *Haematologica* 97 (11), S. 1761–1767.
63. 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.
64. Weber D. M. 2005. *Solitary bone and extramedullary plasmacytoma*. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program n.a. (n.a.)*, S. 373–376.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019a. *Datenbankabfrage. 10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, 2011-2016*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html), abgerufen am: 31.07.2020.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019b. *Datenbankabfrage. 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, 2011-2016*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html), abgerufen am: 31.07.2020.
67. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019c. *Datenbankabfrage. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, 1999-2016*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html), abgerufen am: 31.07.2020.
68. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019d. *Datenbankabfrage. Inzidenzraten, altersstandardisiert in Deutschland, 2012-2016*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html), abgerufen am: 31.07.2020.

### 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 3-3 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 3.2.5). 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 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>				
Isatuximab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> Zyklus 1: Wöchentlich 10 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus Ab Zyklus 2: Zweiwöchentlich 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 (Zyklus 1) 2 (ab Zyklus 2) <u>Folgejahre:</u> 2
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahr:</u> 4 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahr:</u> 40 mg oral oder intravenös 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten < 75 Jahre) 20 mg oral oder intravenös 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-	13	4

		Tage-Zyklus (für Patienten $\geq 75$ Jahre)		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahr:</u> 4 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahr:</u> 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten $\leq 75$ Jahre) 20 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten $> 75$ Jahre)	13	4
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	Kontinuierlich in dreiwöchentlichen Zyklen (21 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zweimal wöchentlich 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 4 bis 8 Zyklen	4 - 8	4
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 4 bis 8 Zyklen	4 - 8	8
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 – 21	13	21

Dexamethason	Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-4, 9-12, und 17-20 für die ersten 4 Zyklen 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1- 4 ab dem 5. Zyklus <u>Folgejahre:</u> 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 2, 3 und 4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 12 (Zyklus 1 - 4) 4 (ab Zyklus 5) <u>Folgejahre:</u> 4
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 10 mg/kg KG täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 1 x 10 mg/kg KG täglich an den Tagen 1 und 15 <u>Folgejahre:</u> 1 x 10 mg/kg KG täglich an den Tagen 1 und 15	13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 2 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 2
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 des 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 28 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 1 x 28 mg täglich an den Tagen 1 und 15 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 1 x 28 mg täglich an den Tagen 1 und 15	13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 4 (28 mg) ab Zyklus 3: 2 (28 mg) 2 (40 mg) <u>Folgejahre:</u> 2 (28 mg) 2 (40 mg)



		1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22		
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	<u>Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 10 mg/kg KG täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 1 x 20 mg/kg KG täglich an Tag 1 <u>Folgejahre:</u> 1 x 20 mg/kg KG täglich an Tag 1	13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 1 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 1
Pomalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 4 mg täglich an den Tagen 1 - 21 des 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 28 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 1 x 28 mg täglich an Tag 1 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22 <u>Folgejahre:</u> 1 x 28 mg täglich an Tag 1 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22	13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 4 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 4
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg wöchentlich	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 -6) 1 (Ab Zyklus 7) <u>Folgejahre:</u> 1

		<p>Woche 9 - 24: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 2 Wochen</p> <p>ab Woche 25: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 4 Wochen</p> <p><u>Folgejahre:</u> 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 4 Wochen</p>		
Lenalidomid		<p><u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 – 21 des 28-Tage-Zyklus</p>	13	21
Dexamethason <sup>a</sup>		<p><u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 40 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22</p> <p><i>Unter Berücksichtigung der Prä- /Postmedikation:</i></p> <p>Zyklus 1-2: - Zyklus 3-6: 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22 des 28-Tage-Zyklus</p> <p>Ab Zyklus 7: 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus</p>	13	<p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 0 (Zyklus 1-2) 2 (Zyklus 3-6) 3 (ab Zyklus 7)</p> <p><u>Folgejahre:</u> 3</p>
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>				
Daratumumab <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<p>Kontinuierlich in dreiwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage)</p> <p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg wöchentlich</p> <p>Woche 10 - 24: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 3 Wochen</p>	<p><u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 21</p> <p><u>Folgejahre:</u> 13</p>	<p><u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 3 (Zyklus 1 - 3) 1 (ab Zyklus 4)</p> <p><u>Folgejahre:</u> 1</p>

		ab Woche 25: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 4 Wochen		
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen eines 21- Tage-Zyklus  <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 8  <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 4  <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen  <u>Folgejahre:</u> -  <i>Unter Berücksichtigung der Prämedikation:</i>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1-3: 1 x 20 mg täglich an den Tagen 2, 4, 5, 9, 11, 12  Ab Zyklus 4: 1 x 20 mg täglich an den Tagen 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des 28- Tage-Zyklus	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 8  <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 6 (Zyklus 1-3) 7 (ab Zyklus 4)  <u>Folgejahre:</u> -
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Carfilzomib	Erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 1 x 20 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1 und 2  1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 13  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 6 (Zyklus 1) 6 (Zyklus 2 - 12) 4 (ab Zyklus 13)  <u>Folgejahre:</u> 4

		Zyklus 2 – 12: 1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Ab Zyklus 13: 1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahre:</u> 1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16		
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 – 21 des 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 40 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage- Zyklus	13	4
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 1 x 20 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1 und 2 1 x 56 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2 – 13: 1 x 56 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, und 16 <u>Folgejahre:</u> 1 x 56 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 6 (Zyklus 1) 6 (Zyklus 2 - 12) <u>Folgejahre:</u> 6
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 des 28-Tage-Zyklus	13	8

*Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*

A: An den Tagen der Daratumumab-Infusion wird die Dexamethason-Dosis als Prä-/Postmedikation vor/nach der Infusion gegeben. Die Prä-/Postmedikation findet bei den Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Berücksichtigung.

KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm

Quelle: Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; Hexal 2020; Janssen-Cilag 2020; Sanofi 2021b; TAD Pharma 2017

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

In Tabelle 3-3 wird sowohl der zu bewertende Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Isatuximab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen aktuellen Fachinformationen. Bei der kontinuierlichen Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden pro Patient und Jahr 365 Tage bzw. 52 Wochen angesetzt. Bei allen Therapieoptionen mit Zyklusapplikation wird zur Ermittlung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr die Division 365 Tage durch die Dauer eines Zyklus in Tagen bzw. 52 Wochen durch die Dauer eines Zyklus in Wochen als höchstmögliche Behandlungsanzahl festgesetzt. Für die Ermittlung der Behandlungstage wird die Anzahl an Infusionstagen bzw. Tage, an denen Tabletten eingenommen werden, pro Behandlung zugrunde gelegt.

### **Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### **Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

Isatuximab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021b).

Die Behandlung mit Isatuximab erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen mit einer Dosierung von 10 mg/kg KG. Isatuximab wird in Zyklus eins wöchentlich an den Tagen eins, acht, 15 und 22 intravenös verabreicht. Ab Zyklus zwei erfolgt die Gabe alle zwei Wochen an Tag eins und 15 bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 28 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 26 Behandlungstage an.

Pomalidomid und Dexamethason werden analog zu Isatuximab in vierwöchentlichen Zyklen verabreicht. Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg einmal täglich oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral oder intravenös an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Pomalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason vier Behandlungstage pro Zyklus und 52 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlung ist nicht vorgesehen (Sanofi 2021b).

### **Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (Celgene 2020a).

Die Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen. Pomalidomid wird in einer Dosierung von vier mg einmal täglich oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Pomalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason vier Behandlungstage pro Zyklus und 52 Behandlungstage pro Jahr.

Bei Pomalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgegeben (Celgene 2020a).

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

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von vier bis acht Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal wöchentlich an den Tagen eins, vier, acht und elf in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet (Hexal 2020).

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, zwei, vier, fünf, acht, neun, elf und zwölf eines jeden 21-Tage-Zyklus.

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib vier Behandlungstage pro Zyklus, also 16 bis 32 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason acht Behandlungstage pro Zyklus und 32 bis 64 Behandlungstage pro Jahr.

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

Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Celgene 2020b).

Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben.

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral an den Tagen eins bis vier, neun bis zwölf und 17 bis 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten vier Zyklen sowie an den Tagen eins bis vier ab Zyklus fünf im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren beträgt die empfohlene Dosis Dexamethason 40 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, zwei, drei und vier der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason im ersten Behandlungsjahr zwölf Behandlungstage pro Zyklus in den Zyklen ein bis vier und vier Behandlungstage pro Zyklus ab Zyklus fünf sowie 52 Behandlungstage pro Jahr in den Folgejahren.

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (Celgene 2020b).

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

Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (BMS 2020).

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG intravenös an den Tagen eins, acht, 15 und 22 über die Zyklen eins bis zwei verabreicht. Ab Zyklus drei erfolgt die Gabe an den Tagen eins und 15. Daraus ergeben sich 30 Behandlungstage im ersten Therapiejahr. In allen Folgejahren ergeben sich hieraus 26 Behandlungstage.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen eins bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 273 Behandlungstage.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 30 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 26 Behandlungstagen. Ab Zyklus drei wird Dexamethason 40 mg oral an den Tagen acht und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 22 Behandlungstage und in allen Folgejahren 26 Behandlungstage.

Bei Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (BMS 2020).

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

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (BMS 2020).

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG intravenös an den Tagen eins, acht, 15 und 22 über die Zyklen eins bis zwei verabreicht. Ab Zyklus drei erfolgt die Gabe von 20 mg/kg KG an Tag eins. Daraus ergeben sich 19 Behandlungstage im ersten Therapiejahr. In allen Folgejahren ergeben sich hieraus 13 Behandlungstage.

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg oral an den Tagen eins bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 273 Behandlungstage.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 19 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 13 Behandlungstagen. Ab Zyklus drei wird zusätzlich Dexamethason 40 mg oral an den Tagen acht, 15 und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 33 Behandlungstage und in allen Folgejahren 39 Behandlungstage.

Bei Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (BMS 2020).

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Janssen-Cilag 2020).

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen in einer Dosierung von 16 mg/kg KG intravenös oder in einer Dosierung von 1.800 mg subkutan. Daratumumab wird in den Wochen eins bis acht wöchentlich (insgesamt acht Dosen), in den Wochen neun bis 24 alle zwei Wochen (insgesamt acht Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle vier Wochen verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Lenalidomid und Dexamethason werden analog zu Daratumumab in vierwöchentlichen Zyklen verabreicht. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, werden 20 mg Dexamethason i.v. als Prämedikation vor und 20 mg oral als Postmedikation nach jeder Daratumumab-Infusion verabreicht. Diese Arzneimittelkosten, die für Dexamethason im Rahmen der Prä-/Postmedikation entstehen, fallen unter die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr. Für Dexamethason ergeben sich 29 Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr und 39 Behandlungstage im Folgejahr.



Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (Janssen-Cilag 2020).

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Janssen-Cilag 2020).

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in einer Dosierung von 16 mg/kg KG intravenös oder in einer Dosierung von 1.800 mg subkutan. Die Zyklen eins bis acht sind dreiwöchentlich. Ab Zyklus neun sind vierwöchentliche Zyklen vorgesehen. Daratumumab wird in den Wochen eins bis neun wöchentlich (insgesamt neun Dosen), in den Wochen zehn bis 24 alle drei Wochen (insgesamt fünf Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle vier Wochen intravenös verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 21 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von acht Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen eins, vier, acht und elf in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, zwei, vier, fünf, acht, neun, elf und zwölf eines jeden 21-Tage-Zyklus. An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, werden 20 mg Dexamethason i.v. als Prämedikation vor jeder Daratumumab-Infusion verabreicht. Dies Arzneimittelkosten, die für Dexamethason im Rahmen der Prämedikation entstehen, fallen unter die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Bortezomib und Dexamethason werden für eine Gesamtdauer von maximal acht Zyklen, also nur im ersten Behandlungsjahr, verabreicht. Eine Gabe in den Folgejahren erfolgt nicht. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib vier Behandlungstage pro Zyklus, also 32 Behandlungstage pro Jahr. Für Dexamethason ergeben sich im ersten Behandlungsjahr sechs Behandlungstage pro Zyklus in den Zyklen eins bis drei und sieben Behandlungstage pro Zyklus in den Zyklen vier bis acht, also 53 Behandlungstage insgesamt.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason vorgegeben (Hexal 2020; Janssen-Cilag 2020; TAD Pharma 2017).

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

Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Amgen 2020).

Carfilzomib wird in Zyklus eins in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen eins und zwei angewandt. An den Tagen acht, neun, 15 und 16 wird eine Dosierung von 27 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. In den Zyklen zwei bis zwölf erfolgen die Gaben in einer Dosierung von 27 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen eins, zwei, acht, neun, 15 und 16. Ab Zyklus 13 erfolgen die Gaben in einer Dosierung von 27 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen eins, zwei, 15 und 16. Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr zwei Behandlungstage mit 20 mg/m<sup>2</sup> KOF und 74 Behandlungstage mit 27 mg/m<sup>2</sup> KOF. In allen Folgejahren ergeben sich dadurch 52 Behandlungstage mit 27 mg/m<sup>2</sup>.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen eins bis 21 eines jeden 28 - Tage-Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 273 Behandlungstage.

Dexamethason 40 mg oral wird an den Tagen eins, acht, 15 und 22 über alle 13 Zyklen gegeben. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Bei der Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgesehen (Amgen 2020).

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

Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Amgen 2020).

Carfilzomib wird in Zyklus eins in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen eins und zwei angewandt. An den Tagen acht, neun, 15 und 16 wird eine Dosierung von 56 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Ab Zyklus zwei wird Carfilzomib in einer Dosierung von 56 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen eins, zwei, acht, neun, 15 und 16 gegeben. Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr zwei Behandlungstage mit 20 mg/m<sup>2</sup> und 76 Behandlungstage mit 56 mg/m<sup>2</sup>. In allen Folgejahren ergeben sich hieraus 78 Behandlungstage mit 56 mg/m<sup>2</sup>.

Dexamethason 20 mg wird oral an den Tagen eins, zwei, acht, neun, 15, 16, 22 und 23 über alle 13 Zyklen gegeben. Daraus folgen 104 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Bei der Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgesehen (Amgen 2020).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>			
Isatuximab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> Zyklus 1: Wöchentlich 10 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus Ab Zyklus 2: Zweimal wöchentlich 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28  <u>Folgejahre:</u> 26
Pomalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 4 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten < 75 Jahre) 20 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus (für Patienten ≥ 75 Jahre)	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>			
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 4 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus (für Patienten < 75 Jahre) 20 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus (für Patienten ≥ 75 Jahre)	52
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Kontinuierlich in dreiwöchentlichen Zyklen (21 Tage) 1 x 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 4 bis 8 Zyklen	16 - 32
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 4 bis 8 Zyklen	32 - 64
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 – 21	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 40 mg täglich an den Tagen 1-4, 9-12, und 17-20 für die ersten 4 Zyklen  40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1- 4 ab dem 5. Zyklus  <u>Folgejahre:</u> 1 x 40 mg täglich an den Tagen 1 - 4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84  <u>Folgejahre:</u> 52
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 10 mg/kg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22  Ab Zyklus 3: 1 x 10 mg/kg täglich an den Tagen 1 und 15  <u>Folgejahre:</u> 1 x 10 mg/kg täglich an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30  <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 des 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 28 mg täglich an	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		den Tagen 1, 8, 15 und 22  Ab Zyklus 3: 1 x 28 mg täglich an den Tagen 1 und 15 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22  <u>Folgejahre:</u> 1 x 28 mg täglich an den Tagen 1 und 15 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22	
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 – 2: 1 x 10 mg/kg KG täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22  Ab Zyklus 3: 1 x 20 mg/kg KG täglich an Tag 1  <u>Folgejahre:</u> 1 x 20 mg/kg KG täglich an Tag 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19  <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 4 mg täglich an den Tagen 1 - 21 des 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 - 2: 1 x 28 mg täglich an	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 (28 mg) 33 (40 mg)  <u>Folgejahre:</u> 13 (28 mg) 39 (40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		den Tagen 1, 8, 15 und 22  Ab Zyklus 3: 1 x 28 mg täglich an Tag 1  1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22  <u>Folgejahre:</u> 1 x 28 mg täglich an Tag 1  1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22	
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 x 16 mg/kg oder 1.800mg wöchentlich  Woche 9 - 24: 1 x 16 mg/kg oder 1.800mg alle 2 Wochen  ab Woche 25: 1 x 16 mg/kg oder 1.800mg alle 4 Wochen  <u>Folgejahre:</u> 1 x 16 mg/kg oder 1.800mg alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23  <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 des 28-Tage-Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dexamethason <sup>a</sup>		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines Zyklus <i>Unter Berücksichtigung der Prä-/            Postmedikation:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1-2: - Zyklus 3-6: 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8 und 22 des 28-Tage- Zyklus Ab Zyklus 7: 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus <u>Folgejahre:</u> 1 x 40 mg täglich an den Tagen 8, 15 und 22 des 28-Tage- Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29 <u>Folgejahre:</u> 39
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in dreiwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg wöchentlich Woche 10 – 24: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 3 Wochen ab Woche 25: 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 x 16 mg/kg KG oder 1.800 mg alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1 x 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 21-Tage-Zyklus <u>Folgejahre:</u> -	32 <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason <sup>a</sup>		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen des 21-Tage- Zyklus <u>Folgejahre:</u> - <i>Unter Berücksichtigung der Prämedikation:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1-3: 1 x 20 mg täglich an den Tagen 2, 4, 5, 9, 11, 12 Ab Zyklus 4: 1 x 20 mg täglich an den Tagen 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des 28-Tage- Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 <u>Folgejahre:</u> -
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit mutiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 1 x 20 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1 und 2 1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2 – 12: 1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Zyklus 13: 1 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 74 (27 mg/m <sup>2</sup> KOF) 2 (20 mg/m <sup>2</sup> KOF) <u>Folgejahre:</u> 52 (27 mg/m <sup>2</sup> KOF)

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 x 27 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16	
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 25 mg täglich an den Tagen 1 - 21 des 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 40 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage- Zyklus	52
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit mutiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 1 x 20 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1 und 2 1 x 56 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2 - 13: 1 x 56 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 <u>Folgejahre:</u> 1 x 56 mg/m <sup>2</sup> KOF täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 (56 mg/m <sup>2</sup> KOF) 2 (20 mg/m <sup>2</sup> KOF)  <u>Folgejahre:</u> 78 (56 mg/m <sup>2</sup> KOF)
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	104
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>a: An den Tagen der Daratumumab-Infusion wird die Dexamethason-Dosis als Prä-/Postmedikation vor/nach der Infusion gegeben. Die Prä-/Postmedikation findet bei den Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Berücksichtigung.</p> <p>KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm</p> <p>Quelle: Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; Hexal 2020; Janssen-Cilag 2020; Sanofi 2021b; TAD Pharma 2017</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>				
Isatuximab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 <u>Folgejahre:</u> 26	10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21.560 mg <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Pomalidomid		273	4 mg	1.092 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 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)
	Therapie eine Krankheitsprogression zeigten			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	273	4 mg	1.092 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	16 - 32	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF x 1,9 m <sup>2</sup> = 2,47 mg	39,52 mg - 79,04 mg
Dexamethason		32 - 64	20 mg	640 mg - 1.280 mg
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 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)
Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 82 <u>Folgejahre:</u> 52	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.360 mg <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.100 mg <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg) <u>Folgejahre:</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)	28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 840 mg (28 mg) 880 mg (40 mg) <u>Folgejahre:</u> 728 mg (28 mg) 1.040 mg (40 mg)
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13	10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg  10 mg/kg KG x 77 kg = 1.540 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.160 mg (Zyklus 1 - 2) 16.940 mg (Ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Pomalidomid		273	25 mg	1.092 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 (28 mg) 33 (40 mg) <u>Folgejahre:</u> 19 (28 mg) 33 (40 mg)	28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 532 mg (28 mg) 1.320 mg (40 mg) <u>Folgejahre:</u> 364 mg (28 mg) 1.560 mg (40 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)
	gezeigt haben.	13 (28 mg) 39 (40 mg)		
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	16 mg/kg KG x 77 kg = 1.232 mg i.v. bzw. 1.800 mg s.c.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.336 mg i.v. bzw. 41.400 mg s.c. <u>Folgejahre:</u> 16.016 mg i.v. bzw. 23.400 mg s.c.
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29 <u>und Folgejahr:</u> 39	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.160 mg <u>Folgejahre:</u> 1.560 mg
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	16 mg/kg KG x 77 kg = 1.232 mg i.v. bzw. 1.800 mg s.c.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 25.872 mg i.v. bzw. 41.400 mg s.c. <u>Folgejahre:</u> 16.016 mg i.v. bzw. 23.400 mg s.c.
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF x 1,9 m <sup>2</sup> = 2,47 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 79,04 mg <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 <u>Folgejahre:</u> -	20 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.060 mg <u>Folgejahre:</u> -
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	Zyklus 1: Tag 1, 2: 20 mg/m <sup>2</sup>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.872 mg <u>Folgejahre:</u>

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)
	Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	76 <u>Folgejahre:</u> 52	KOF x 1,9 m <sup>2</sup> = 38 mg  Zyklus 1: Tag 8, 9, 15, 16 und Zyklus 2 - 12 an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 sowie ab Zyklus 13 Tag 1, 2, 15 und 16: 27 mg/m <sup>2</sup> KOF x 1,9 m <sup>2</sup> = 51,3 mg	2.668 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 <u>Folgejahre:</u> 78	Zyklus 1 an Tag 1 und 2: 20 mg/m <sup>2</sup> KOF x 1,9 m <sup>2</sup> = 38 mg  Zyklus 1 an Tag 8, 9, 15 und 16 und Zyklus 2 - 13 an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16: 56 mg/m <sup>2</sup> KOF x 1,9 m <sup>2</sup> = 106,4 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8.162 mg <u>Folgejahre:</u> 8.299 mg
Dexamethason		104	20 mg	2.080 mg
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; s.c.: subkutan Quelle: Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; Destatis 2019; Du Bois 1989; Hexal 2020; Janssen-Cilag 2020; Sanofi 2021b; TAD Pharma 2017				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zum Verbrauch basieren auf den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2013 bis 2017 für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht (KG) von 77 kg zugrunde (Destatis 2019). Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,9 m<sup>2</sup> berechnen (Du Bois 1989). Das durchschnittliche KG von MM-Patienten in der Versorgungsrealität kann von dem für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogenen KG abweichen. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die verfügbare Stückzahl in einer Packung.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### **Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

Isatuximab wird mit 10 mg/kg KG dosiert. Unter Berücksichtigung von 77 kg mittlerem Körpergewicht ergeben sich 770 mg Verbrauch pro Gabe (Sanofi 2021b). Im ersten Behandlungsjahr mit 28 Gaben folgen daraus 21.560 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 26 Gaben folgen daraus 20.020 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Isatuximab ist in zwei Packungsgrößen verfügbar: SARCLISA<sup>®</sup> 100 mg, eine Durchstechflasche à 100 mg / 5 ml, und SARCLISA<sup>®</sup> 500 mg, eine Durchstechflasche à 500 mg / 25 ml. Für den Verbrauch für eine Gabe von 770 mg können zweckmäßig und wirtschaftlich drei 100 mg Packungen und eine 500 mg Packung verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 28 Gaben insgesamt 84 Packungen der Wirkstärke 100 mg sowie 28 Packungen der Wirkstärke 500 mg benötigt. In allen Folgejahren werden für 26 Gaben insgesamt 78 Packungen der Wirkstärke 100 mg sowie 26 Packungen der Wirkstärke 500 mg verbraucht. Es wird angenommen, dass bei einem Verbrauch von 770 mg pro Gabe ein Verwurf von 30 mg Infusionslösung anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

#### ***Pomalidomid***

Pomalidomid wird mit 4 mg oral dosiert (Celgene 2020a). Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich somit 1.092 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Pomalidomid ist in der Wirkstärke 4 mg in einer Packungsgröße von 21 Tabletten verfügbar. Daher werden 13 Packungen Pomalidomid pro Jahr benötigt.

#### ***Dexamethason***

Dexamethason wird zweckmäßig und wirtschaftlich mit 40 mg oral an vier Behandlungstagen pro Zyklus dosiert (TAD Pharma 2017). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg.



Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 40 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher muss der Patient pro Gabe eine Tablette zu sich nehmen (40 mg pro Tag / 40 mg pro Tablette = eine Tablette pro Tag). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg entspricht das 52 Tabletten. Diese Menge kann aus 1,04 Packungen à 50 Tabletten entnommen werden (52 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,04 Packungen pro Jahr).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

##### ***Pomalidomid***

Pomalidomid wird mit 4 mg oral dosiert (Celgene 2020a). Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich somit 1.092 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Pomalidomid ist zweckmäßig und wirtschaftlich in der Wirkstärke 4 mg in einer Packungsgröße von 21 Tabletten verfügbar. Daher werden 13 Packungen Pomalidomid pro Jahr benötigt.

##### ***Dexamethason***

Dexamethason wird mit 40 mg oral an vier Behandlungstagen pro Zyklus dosiert (TAD 2017). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg.

Dexamethason steht zweckmäßig und wirtschaftlich in einer Wirkstärke von 40 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher muss der Patient pro Gabe eine Tablette zu sich nehmen (40 mg pro Tag / 40 mg pro Tablette = eine Tablette pro Tag). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg entspricht das 52 Tabletten. Diese Menge kann aus 1,04 Packungen à 50 Tabletten entnommen werden (52 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,04 Packungen pro Jahr).

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

##### ***Bortezomib***

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,9 m<sup>2</sup> die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt (Hexal 2020). Bei vier Gaben pro Zyklus ergeben sich insgesamt 16 bis 32 Gaben pro Jahr und somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 39,52 mg bis 79,04 mg.

Bortezomib ist zweckmäßig und wirtschaftlich in der Wirkstärke 2,5 mg, ein Stück, auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 16 bis 32 Gaben wird jeweils eine Durchstechflasche benötigt und somit werden pro Jahr 16 bis 32 Packungen Bortezomib verbraucht. Es wird angenommen, dass bei einem Verbrauch von 2,47 mg pro Gabe ein Verwurf von 0,03 mg Injektionslösung anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

***Dexamethason***

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, zwei, vier, fünf, acht, neun, elf und zwölf eines jeden 21-Tage-Zyklus (TAD Pharma 2017). Bei 32 bis 64 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 640 mg bis 1.280 mg pro Patient.

Dexamethason steht auf dem deutschen Markt sowohl in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung, so dass der Patient pro Gabe eine Tablette (20 mg pro Behandlungstag / 20 mg pro Tablette = eine Tablette pro Behandlungstag) pro Behandlungstag zu sich nehmen muss. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg entspricht das 64 Tabletten à 20 mg. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 1,28 Packungen mit jeweils 50 Tabletten à 40 mg entnommen werden (64 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,28 Packungen pro Jahr). Ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 640 mg entspricht 32 Tabletten à 20 mg. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 0,64 Packungen mit jeweils 50 Tabletten à 20 mg entnommen werden (32 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 0,64 Packungen pro Jahr).

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

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (Celgene 2020b). Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient.

Lenalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 25 mg verfügbar: Revlimid® 25 mg, 21 Stück. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr / 21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Lenalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

***Dexamethason***

Dexamethason wird im ersten Behandlungsjahr mit 40 mg oral an zwölf Behandlungstagen pro Zyklus in den Zyklen eins bis vier dosiert. Ab Zyklus vier wird Dexamethason mit 40 mg oral an vier Behandlungstagen pro Zyklus dosiert (TAD Pharma 2017). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.360 mg (1.920 mg in Zyklus eins bis vier und 1.440 mg in Zyklus fünf bis 13). In den Folgejahren wird Dexamethason oral an vier Behandlungstagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg.

Da Dexamethason in einer Wirkstärke von 40 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung steht, muss der Patient pro Gabe eine Tablette zu sich nehmen (40 mg pro Tag / 40 mg pro Tablette = eine Tablette pro Tag). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.360 mg im ersten Behandlungsjahr entspricht das 84 Tabletten. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 1,68 Packungen à 50 Tabletten entnommen werden (84 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,68 Packungen pro Jahr). Bei einem

Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg im den Folgejahren entspricht das 52 Tabletten. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 1,04 Packungen à 50 Tabletten entnommen werden (52 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,04 Packungen pro Jahr).

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

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG verabreicht (BMS 2020). Bei 77 kg Körpergewicht ergeben sich daraus 770 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 30 Gaben somit 23.100 mg verbraucht. In allen Folgejahren werden bei 26 Gaben 20.020 mg verbraucht.

Elotuzumab steht in der Wirkstärke 400 mg, ein Stück, zur Verfügung. Für eine Gabe von 770 mg werden somit zwei Packungen dieser Wirkstärke benötigt. Daraus ergeben sich bei 30 Behandlungstagen zweckmäßig und wirtschaftlich 60 Packungen zu je 400 mg im ersten Behandlungsjahr. In allen Folgejahren ergeben sich bei 26 Behandlungstagen zweckmäßig und wirtschaftlich 52 Packungen pro Patient und Jahr. Es wird angenommen, dass bei einem Verbrauch von 770 mg pro Gabe ein Verwurf von 30 mg Injektionslösung anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

### ***Lenalidomid***

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (Celgene 2020b). Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient.

Lenalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 25 mg, 21 Stück, verfügbar. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr / 21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Lenalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

### ***Dexamethason***

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg an allen Tagen, an denen Elotuzumab verabreicht wird, gegeben (TAD Pharma 2017). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 840 mg im ersten Behandlungsjahr und von 728 mg in allen Folgejahren.

Dexamethason wird zusätzlich an zwei Tagen ab Zyklus drei in einer Dosierung von 40 mg oral gegeben. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 880 mg im ersten Behandlungsjahr und 1.040 mg in allen Folgejahren.

Für die Gaben mit 28 mg steht Dexamethason in einer Wirkstärke von 20 mg in einer zweckmäßigen und wirtschaftlichen Packungsgröße von 50 Tabletten und 8 mg in einer Packungsgröße von 100 Tabletten zur Verfügung. Für die Gabe mit 40 mg steht Dexamethason zweckmäßig und wirtschaftlich in einer Packungsgröße mit 50 Tabletten zu je 40 mg zur Verfügung.

Der jeweilige Jahresdurchschnittsverbrauch von 840 mg im ersten Therapiejahr kann aus 0,6 Packungen der Wirkstärke 20 mg und 0,3 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden (600 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 20 mg pro Packung = 0,6 Packungen; 240 mg Jahresverbrauch / 100 Tabletten mit 8 mg pro Packung = 0,3 Packungen). Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 880 mg kann aus 0,44 Packungen der Wirkstärke 40 mg entnommen werden (880 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 40 mg pro Packung = 0,44 Packungen).

Der jeweilige Jahresdurchschnittsverbrauch von 728 mg in allen Folgejahren kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 0,52 Packungen der Wirkstärke 20 mg und 0,26 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden (520 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 20 mg pro Packung = 0,52 Packungen; 208 mg Jahresverbrauch / 100 Tabletten mit 8 mg pro Packung = 0,26 Packungen). Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.040 mg kann aus 0,52 Packungen der Wirkstärke 40 mg entnommen werden (1.040 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 40 mg = 0,52 Packungen).

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

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und 20 mg/kg KG und verabreicht (BMS 2020). Bei 77 kg Körpergewicht ergeben sich daraus 770 mg bzw. 1.540 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr werden bei acht Gaben mit 770 mg somit 6.160 mg und bei elf Gaben mit 1.540 mg folglich 16.940 mg verbraucht. In allen Folgejahren werden bei 13 Gaben insgesamt 20.020 mg verbraucht.

Elotuzumab steht in der Wirkstärke 400 mg, ein Stück, zur Verfügung. Für eine Gabe von 770 mg werden somit zwei Packungen und für eine Gabe von 1.540 mg werden vier Packungen der Wirkstärke 400 mg benötigt. Daraus ergeben sich bei acht Behandlungstagen zweckmäßig und wirtschaftlich 16 Packungen zu je 400 mg und für die weiteren elf Behandlungstage 44 Packungen zu je 400 mg im ersten Behandlungsjahr. In allen Folgejahren ergeben sich bei 26 Behandlungstagen zweckmäßig und wirtschaftlich 52 Packungen pro Patient und Jahr. Es wird angenommen, dass bei einem Verbrauch von 770 mg pro Gabe ein Verwurf von 30 mg Injektionslösung und bei einem Verbrauch von 1.540 mg ein Verwurf von 60 mg anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

### ***Pomalidomid***

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg einmal täglich, oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (Celgene 2020a). Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.092 mg pro Patient.

Pomalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 4 mg, 21 Stück, verfügbar. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.092 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr / 21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Pomalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

### ***Dexamethason***

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg an allen Tagen, an denen Elotuzumab verabreicht wird, gegeben. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 532 mg im ersten Behandlungsjahr und von 364 mg in allen Folgejahren.

Dexamethason wird zusätzlich an einem Tag ab Zyklus drei in einer Dosierung von 40 mg oral gegeben. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.320 mg im ersten Behandlungsjahr und 1.560 mg in allen Folgejahren.

Für die Gaben mit 28 mg steht Dexamethason in einer Wirkstärke von 20 mg in einer zweckmäßigen und wirtschaftlichen Packungsgröße von 50 Tabletten und 8 mg in einer Packungsgröße von 100 Tabletten zur Verfügung. Für die Gabe mit 40 mg steht Dexamethason zweckmäßig und wirtschaftlich in einer Packungsgröße mit 50 Tabletten zu je 40 mg zur Verfügung.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.320 mg und 532 mg im ersten Therapiejahr kann aus 0,66 Packungen der Wirkstärke 40 mg, 0,38 Packungen der Wirkstärke 20 mg und 0,19 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden (1.320 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 40 mg pro Packung = 0,66 Packungen; 380 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 20 mg pro Packung = 0,38 Packungen; 152 mg Jahresverbrauch / 100 Tabletten mit 8 mg pro Packung = 0,19 Packungen). Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.560 mg und 264 mg kann im Folgejahr aus 0,78 Packungen der Wirkstärke 40 mg, 0,26 Packungen der Wirkstärke 20 mg und 0,13 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden (1.560 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 40 mg pro Packung = 0,78 Packungen; 260 mg Jahresverbrauch / 50 Tabletten mit 20 mg pro Packung = 0,26 Packungen, 104 mg Jahresverbrauch / 100 Tabletten mit acht mg pro Packung = 0,13 Packungen).

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

#### ***Daratumumab***

Daratumumab wird mit 16 mg/kg KG i.v. bzw. 1.800 mg s.c. dosiert (Janssen-Cilag 2020). Bei der i.v. Gabe ergeben sich unter Berücksichtigung von 77 kg mittlerem Körpergewicht 1.232 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr mit 23 Gaben folgen daraus 28.336 mg i.v. Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 13 Gaben folgen daraus 16.016 mg i.v. Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. Bei der s.c. Gabe ergeben sich im ersten Behandlungsjahr mit 23 Gaben 41.400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 13 Gaben folgen daraus 24.400 mg s.c. Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Daratumumab ist zweckmäßig und wirtschaftlich in einer Packungsgröße von 1.800 mg, ein Stück, verfügbar. Für den Verbrauch für eine Gabe von 1.800 mg kann eine 1800 mg Durchstechflasche und somit eine Packung verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr

werden bei 23 Gaben demnach insgesamt 23 Packungen benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 13 Packungen verbraucht.

### ***Lenalidomid***

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (Celgene 2020b). Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient.

Lenalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 25 mg verfügbar: Revlimid® 25 mg, 21 Stück. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr / 21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Lenalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

### ***Dexamethason***

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus (TAD Pharma 2017). An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, werden 20 mg Dexamethason i.v. als Prämedikation vor jeder Daratumumab-Infusion und 20 mg Dexamethason oral als Postmedikation nach jeder Daratumumab-Infusion verabreicht. Die Arzneimittelkosten, die für Dexamethason im Rahmen der Prä-/Postmedikation entstehen, fallen unter die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Daraus folgt, dass 40 mg Dexamethason im ersten Behandlungsjahr an 29 Tagen gegeben wird mit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.160 mg. Im Folgejahr erfolgt die Gabe von 40 mg Dexamethason an 39 Behandlungstagen, mit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.560 mg.

Dexamethason steht zur oralen Anwendung in einer Wirkstärke von 40 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung und der Patient muss pro Gabe eine Tablette zu sich nehmen (40 mg pro Behandlung / 40 mg pro Tablette = eine Tablette pro Behandlung). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.160 mg im ersten Behandlungsjahr entspricht das 29 Tabletten à 40 mg. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 0,58 Packungen mit 50 Tabletten à 40 mg entnommen werden (29 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 0,58 Packungen pro Jahr). Ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.560 mg in den Folgejahren entspricht 39 Tabletten à 40 mg. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 0,78 Packungen mit 50 Tabletten à 40 mg entnommen werden (39 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 0,78 Packungen pro Jahr).

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

### ***Daratumumab***

Daratumumab wird mit 16 mg/kg KG i.v. bzw. 1.800 mg s.c. dosiert (Janssen-Cilag 2020). Bei der i.v. Gabe ergeben sich unter Berücksichtigung von 77 kg mittlerem Körpergewicht 1.232 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr mit 23 Gaben folgen daraus 28.336 mg i.v. Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 13 Gaben folgen daraus 16.016 mg i.v. Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. Bei der s.c. Gabe

ergeben sich im ersten Behandlungsjahr mit 23 Gaben 41.400 mg Jahredurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 13 Gaben folgen daraus 24.400 mg s.c. Jahredurchschnittsverbrauch pro Patient.

Daratumumab ist zweckmäßig und wirtschaftlich in einer Packungsgröße von 1.800 mg, ein Stück, verfügbar. Für den Verbrauch für eine Gabe von 1.800 mg kann eine 1800 mg Durchstechflasche und somit eine Packung verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben demnach insgesamt 23 Packungen benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 13 Packungen verbraucht.

### ***Bortezomib***

Bortezomib wird je Gabe mit  $1,3 \text{ mg/m}^2$  KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von  $1,9 \text{ m}^2$  die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt (Hexal 2020). Bei vier Gaben pro Zyklus ergeben sich bei einer maximalen Anzahl von acht Zyklen pro Jahr insgesamt 32 Gaben pro Jahr und somit ein Jahredurchschnittsverbrauch von 79,04 mg.

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, ein Stück, auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben pro Jahr werden somit zweckmäßig und wirtschaftlich 32 Packungen Bortezomib verbraucht. Es wird angenommen, dass bei einem Verbrauch von 2,47 mg pro Gabe ein Verwurf von 0,03 mg Injektionslösung anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

### ***Dexamethason***

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen eins, zwei, vier, fünf, acht, neun, elf und zwölf eines jeden 21-Tage-Zyklus (TAD Pharma 2017). An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, werden 20 mg Dexamethason i.v. als Prämedikation vor jeder Daratumumab-Infusion verabreicht. Diese Arzneimittelposten, die für Dexamethason im Rahmen der Prämedikation entstehen, fallen unter die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei den verbleibenden 53 Behandlungstagen mit Dexamethason ergibt sich ein Jahredurchschnittsverbrauch von 1.060 mg pro Patient.

Dexamethason steht auf dem deutschen Markt in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung, so dass der Patient pro Gabe eine Tablette (20 mg pro Behandlungstag / 20 mg pro Tablette = eine Tablette pro Behandlungstag) zu sich nehmen muss. Bei einem Jahredurchschnittsverbrauch von 1.060 mg entspricht das 53 Tabletten. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 1,06 Packungen zu je 50 Tabletten entnommen werden (53 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,06 Packungen pro Jahr).

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

### ***Carfilzomib***

Zyklus eins: Carfilzomib wird an den Tagen eins und zwei mit  $20 \text{ mg/m}^2$  dosiert (Amgen 2020). Bei  $1,9 \text{ m}^2$  KOF werden 38 mg pro Gabe benötigt. Die Dosis von 76 mg für beide Gaben kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus zwei 30 mg und zwei 10 mg Packungen Carfilzomib

entnommen werden. Die weiteren vier Gaben im ersten Zyklus erfolgen mit 27 mg/m<sup>2</sup>, bei 1,9 m<sup>2</sup> also 51,3 mg pro Gabe. Eine Gabe mit 51,3 mg kann durch eine 60 mg Packung gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für die vier Gaben insgesamt vier Packungen zu je 60 mg.

Zyklus zwei bis zwölf: Carfilzomib wird an sechs Tagen pro Zyklus zu je 51,3 mg (1,9 m<sup>2</sup> x 27 mg/m<sup>2</sup>) gegeben (Amgen 2020). Eine Gabe mit 51,3 mg kann zweckmäßig und wirtschaftlich durch eine 60 mg Packung gedeckt werden. Insgesamt werden also für elf Zyklen 66 Packungen zu je 60 mg verbraucht.

Zyklus 13: Ab Zyklus 13 werden vier Gaben pro Zyklus zu je 51,3 mg (1,9 m<sup>2</sup> x 27 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht (Amgen 2020). Eine Gabe mit 51,3 mg kann zweckmäßig und wirtschaftlich durch eine 60 mg Packung gedeckt werden. Somit werden in Zyklus 13 noch vier Packungen zu je 60 mg verbraucht.

Insgesamt werden 3.872 mg Carfilzomib im ersten Behandlungsjahr verbraucht. Der Verbrauch im ersten Behandlungsjahr wird durch zwei Packungen mit einer Durchstechflasche à 30 mg, zwei Packungen mit einer Durchstechflasche à 10 mg und durch 74 Packungen mit einer Durchstechflasche à 60 mg gedeckt werden. In allen Folgejahren ergeben sich bei 13 Zyklen 2.668 mg als Jahresdurchschnittsverbrauch. Der Verbrauch kann mit 52 Packungen à 60 mg gedeckt werden. Es wird angenommen, dass bei dem jeweiligen Verbrauch pro Gabe ein Verwurf von Injektionslösung anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

### ***Lenalidomid***

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (Celgene 2020b). Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient.

Lenalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 25 mg verfügbar. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr / 21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Lenalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

### ***Dexamethason***

Dexamethason wird mit 40 mg oral an vier Behandlungstagen pro Zyklus dosiert (TAD Pharma 2017). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg.

Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 40 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher muss der Patient pro Gabe eine Tablette zu sich nehmen (40 mg pro Tag / 40 mg pro Tablette = eine Tablette pro Tag). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg entspricht das 52 Tabletten. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 1,04 Packungen à 50 Tabletten entnommen werden (52 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 1,04 Packungen pro Jahr).



## **Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason**

### ***Carfilzomib***

Zyklus eins: Carfilzomib wird an den Tagen eins und zwei mit 20 mg/m<sup>2</sup> KOF dosiert (Amgen 2020). Bei 1,9 m<sup>2</sup> KOF werden 38 mg pro Gabe benötigt. Die Dosis von 76 mg für beide Gaben kann aus zwei 30 mg und zwei 10 mg Packungen Carfilzomib entnommen werden. Die weiteren vier Gaben im ersten Zyklus erfolgen mit 56 mg/m<sup>2</sup>, bei 1,9 m<sup>2</sup> KOF also 106,4 mg pro Gabe. Eine Gabe mit 106,4 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und zweimal 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für die vier Gaben insgesamt vier Packungen zu je 60 mg, vier Packungen zu je 30 mg und acht Packungen zu je 10 mg.

Ab Zyklus zwei: Carfilzomib wird an sechs Tagen pro Zyklus mit 56 mg/m<sup>2</sup>, bei 1,9 m<sup>2</sup> KOF also 106,4 mg pro Gabe dosiert (Amgen 2020). Eine Gabe mit 106,4 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und zwei 10 mg Packungen gedeckt werden.

In allen Folgejahren wird Carfilzomib an sechs Tagen pro Zyklus mit 56 mg/m<sup>2</sup>, bei 1,9 m<sup>2</sup> KOF also 106,4 mg pro Gabe dosiert. Eine Gabe mit 106,4 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und zwei 10 mg Packungen gedeckt werden.

Insgesamt werden im ersten Behandlungsjahr 8.162 mg Carfilzomib verbraucht. Der Verbrauch im ersten Behandlungsjahr kann insgesamt zweckmäßig und wirtschaftlich durch 78 Packungen mit einer Durchstechflasche à 30 mg, 154 Packungen mit einer Durchstechflasche à 10 mg und durch 78 Packungen mit einer Durchstechflasche à 60 mg gedeckt werden. In den Folgejahren werden 8.299 mg verbraucht. Der Verbrauch kann mit insgesamt 78 Packungen zu je 60 mg, 78 Packungen zu je 30 mg und 156 Packungen zu je 10 mg zweckmäßig und wirtschaftlich gedeckt werden. Es wird angenommen, dass bei dem jeweiligen Verbrauch pro Gabe ein Verwurf von Injektionslösung anfällt, der nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

### ***Dexamethason***

Dexamethason wird mit 20 mg oral an acht Behandlungstagen pro Zyklus dosiert (TAD Pharma 2017). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg.

Dexamethason steht auf dem deutschen Markt in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung, so dass der Patient pro Gabe eine Tablette (20 mg pro Behandlungstag / 20 mg pro Tablette = eine Tablette pro Behandlungstag) zu sich nehmen muss. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg entspricht das 104 Tabletten à 20 mg. Diese Menge kann zweckmäßig und wirtschaftlich aus 2,08 Packungen zu je 50 Tabletten entnommen werden (104 Tabletten pro Jahr / 50 Tabletten pro Packung = 2,08 Packungen pro Jahr).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Isatuximab (SARCLISA®) PZN 16007174 PZN 16007197	788,47 € (100 mg Konzentrat, 1 Stück) 3.825,79 € (500 mg Konzentrat, 1 Stück)	743,66 € 3.608,80 €
Pomalidomid (Imnovid®) PZN 10022793	9.061,21 € (4 mg Hartkapseln, 21 Stück)	8.542,53 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN 13721965	187,76 € (40 mg Tabletten, 50 Stück)	185,99 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Bortezomib (Bortezomib Hexal®) PZN 16358413	1.039,39 € (2,5 mg Pulver, 1 Stück)	988,82 €
Carfilzomib (Kyprolis®) PZN 12405564 PZN 12405570 PZN 11182843	222,08 € (10 mg Pulver, 1 Stück) 644,12 € (30 mg Pulver, 1 Stück) 1.277,20 € (60 mg Pulver, 1 Stück)	208,63 € 607,30 € 1.205,33 €
Daratumumab (Darzalex®) PZN 16354059	6.304,50 € (1.800 mg Konzentrat, 1 Stück)	5.945,96 €

Dexamethason (Dexamethason TAD®) PZN 13721965 PZN 13721936 PZN 13754427	187,76 € (40 mg Tabletten, 50 Stück) 118,61 € (20 mg Tabletten, 50 Stück) 123,13 € (8 mg Tabletten, 100 Stück)	185,99 € 116,84 € 121,36 €
Elotuzumab (Empliciti®) PZN 11617407	1.557,64 € (400 mg Pulver, 1 Stück)	1.470,19 €
Lenalidomid (Revlimid®) PZN 01875284	8.289,49 € (25 mg Hartkapseln, 21 Stück)	7.814,89 €
Pomalidomid (Imnovid®) PZN 10022793	9.061,21 € (4 mg Hartkapseln, 21 Stück)	8.542,53 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: (Lauer-Fischer 2021)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

##### *Isatuximab*

Isatuximab ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: SARCLISA® 100 mg, eine Durchstechflasche à 100 mg / 5 ml und SARCLISA® 500 mg, eine Durchstechflasche à 500 mg / 25 ml (Sanofi 2021b). Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für SARCLISA® 100 mg beträgt 788,47 €, für SARCLISA® 500 mg 3.825,79 € (Lauer-Fischer 2021). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (Stand 2021) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU):

100 mg (ein Stück): 788,47 € - 43,04 € - 1,77 € = 743,66 €.

500 mg (ein Stück): 3.825,79 € - 215,22 € - 1,77 € = 3.608,80 €.

##### *Pomalidomid*

Die Kosten für Pomalidomid (Imnovid®) 4 mg Hartkapseln ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

4 mg (21 Stück): 9.061,21 € - 516,91 € - 1,77 € = 8.542,53 €.

##### *Dexamethason*

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

40 mg (50 Tabletten): 187,76 € - 1,77 € = 185,99 €.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Wirkstoffe der zVT werden basierend auf den Preisen der Lauer-Taxe berechnet (Lauer-Fischer 2021). Vom gelisteten AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (Stand 2021) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des ApU. Sofern Festbeträge vorhanden sind (§ 35 SGB V), werden diese verwendet. Ansonsten wird jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Importarzneimittel, Klinik- und Musterpackungen werden nicht berücksichtigt. Wenn Packungen mit Normgröße (N1, N2, N3) vorliegen, werden nur diese herangezogen.

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

#### ***Pomalidomid***

Die Kosten für Pomalidomid (Imnovid®) 4 mg Hartkapseln ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

4 mg (21 Stück): 9.061,21 € - 516,91 € - 1,77 € = 8.542,53 €.

#### ***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

40 mg (50 Tabletten): 187,76 € - 1,77 € = 185,99 €.

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

#### ***Bortezomib***

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib Hexal®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % zzgl. Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

2,5 mg (ein Stück): 1.039,39 € - 48,80 € - 1,77 € = 988,82 €.

#### ***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg und 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

20 mg (50 Tabletten): 118,61 € - 1,77 € = 116,84 €.

40 mg (50 Tabletten): 187,76 € - 1,77 € = 185,99 €.

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

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

25 mg (21 Tabletten):  $8.289,49 \text{ €} - 472,83 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 7.814,89 \text{ €}$ .

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

40 mg (50 Tabletten):  $187,76 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 185,99 \text{ €}$ .

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

Die Kosten für Elotuzumab (Empliciti®) 400 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

400 mg (ein Stück):  $1.557,64 \text{ €} - 85,68 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.470,19 \text{ €}$ .

***Lenalidomid***

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

25 mg (21 Tabletten):  $8.289,49 \text{ €} - 472,83 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 7.814,89 \text{ €}$ .

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 8 mg, 20 mg und 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

8 mg (100 Tabletten):  $123,13 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 121,36 \text{ €}$ .

20 mg (50 Tabletten):  $118,61 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 116,84 \text{ €}$ .

40 mg (50 Tabletten):  $187,76 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 185,99 \text{ €}$ .

**Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason*****Elotuzumab***

Die Kosten für Elotuzumab (Empliciti®) 400 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

400 mg (1 Stück): 1.557,64 € - 85,68 € - 1,77 € = 1.470,19 €.

***Pomalidomid***

Die Kosten für Pomalidomid (Imnovid®) 4 mg Hartkapseln ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

4 mg (21 Stück): 9.061,21 € - 516,91 € - 1,77 € = 8.542,53 €.

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 8 mg, 20 mg und 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

8 mg (100 Tabletten): 123,13 € - 1,77 € = 121,36 €.

20 mg (50 Tabletten): 118,61 € - 1,77 € = 116,84 €.

40 mg (50 Tabletten): 187,76 € - 1,77 € = 185,99 €.

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

Die Kosten für Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

1.800 mg (ein Stück): 6.304,50 € - 356,77 € - 1,77 € = 5.945,96 €.

***Lenalidomid***

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

25 mg (21 Tabletten): 8.289,49 € - 472,83 € - 1,77 € = 7.814,89 €.

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD<sup>®</sup>) 20 mg und 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

Erstes Behandlungsjahr: 20 mg (50 Tabletten): 118,61 € - 1,77 € = 116,84 €.

Folgejahre: 40 mg (50 Tabletten): 187,76 € - 1,77 € = 185,99 €.

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

Die Kosten für Daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>) 1.800 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

1.800 mg (ein Stück): 6.304,50 € - 356,77 € - 1,77 € = 5.945,96 €.

***Bortezomib***

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib Hexal<sup>®</sup>) 2,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % zzgl. Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

2,5 mg (ein Stück): 1.039,39 € - 48,80 € - 1,77 € = 988,82 €.

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD<sup>®</sup>) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

20 mg (50 Tabletten): 118,61 € - 1,77 € = 116,84 €.

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

Die Kosten für Carfilzomib (Kyprolis<sup>®</sup>) 10 mg, 30 mg und 60 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

10 mg (ein Stück): 222,08 € - 11,68 € - 1,77 € = 208,63 €.

30 mg (ein Stück): 644,12 € - 35,05 € - 1,77 € = 607,30 €.

60 mg (ein Stück): 1.277,20 € - 70,10 € - 1,77 € = 1.205,33 €.

***Lenalidomid***

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

25 mg (21 Tabletten):  $8.289,49 \text{ €} - 472,83 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 7.814,89 \text{ €}$

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

40 mg (50 Tabletten):  $187,76 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 185,99 \text{ €}$ .

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

Die Kosten für Carfilzomib (Kyprolis®) 10 mg, 30 mg und 60 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

10 mg (ein Stück):  $222,08 \text{ €} - 11,68 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 208,63 \text{ €}$ .

30 mg (ein Stück):  $644,12 \text{ €} - 35,05 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 607,30 \text{ €}$ .

60 mg (ein Stück):  $1.277,20 \text{ €} - 70,10 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.205,33 \text{ €}$ .

***Dexamethason***

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung:

40 mg (50 Tabletten):  $187,76 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 185,99 \text{ €}$ .

**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 3-7 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 3.2.5). 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 3-7: 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 zusätzlich notwendigen 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>				
<b>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>				
Isatuximab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	Dexamethason 40 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1) 2 (ab Zyklus 2) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 28 <u>Folgejahre:</u> 26
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1) 2 (ab Zyklus 2) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 28 <u>Folgejahre:</u> 26
		Diphenhydramin 25 - 50 mg, i.v. oder oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1) 2 (ab Zyklus 2) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 28 <u>Folgejahre:</u> 26
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1) 2 (ab Zyklus 2) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 28 <u>Folgejahre:</u> 26

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		Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	Herstellung einer zyto-statikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	16 - 32
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene	Dexamethason 8 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 2 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26

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
	Therapie erhalten haben.	Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 2 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Cimetidin 200 - 400 mg, i.v. und 400 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 2 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 2 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Herstellung einer paren- teralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 2 bis 4 <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Jahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Keine	Keine	Keine
Lenalidomid		Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Dexamethason 8 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 1 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 1 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
		Cimetidin 200 - 400 mg, i.v. und 400 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 1 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 1 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 (Zyklus 1 - 2) 1 (ab Zyklus 3) <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid		Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Dexamethason 20 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
		Dexamethason 20 mg, oral (Postmedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten	Dexamethason 20 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes 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
	haben.	Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedi- kation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedi- kation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		Herstellung einer zyto- statikahaltige, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	<u>Erstes Jahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Herstellung einer zyto- statikahaltigen , parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 bis 6 <u>Folgejahre:</u> 4	<u>Erstes Jahr:</u> 76 <u>Folgejahre:</u> 52
Lenalidomid		Keine	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Herstellung einer zyto- statikahaltigen , parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6	<u>Erstes Jahr:</u> 78 <u>Folgejahre:</u> 78
Dexamethason		Keine	Keine	Keine
*Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm Quelle: Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; GKV-Spitzenverband 2020; Hexal 2020; Janssen-Cilag 2020; Sanofi 2021b; TAD Pharma 2017				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Es werden alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation entstehen, dargestellt. Folgende Kosten werden nicht berücksichtigt: Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse / Infusionsbesteck), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs / des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmung, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### **Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

Die für eine Therapie mit Isatuximab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der entsprechenden Fachinformationen sowie der aktuellen Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2020; Sanofi 2021b). Durch die Applikation von Isatuximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können. Darüber hinaus werden folgende Begleitmedikationen benötigt: Dexamethason i.v. 40 mg, Paracetamol oral 500 bis 1.000 mg sowie Diphenhydramin i.v. oder oral 25 bis 50 mg.

#### ***Pomalidomid***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

#### ***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### ***Pomalidomid***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

#### ***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2020; Hexal 2020).

**Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason**

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (Celgene 2020b).

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

Durch die Applikation von Elotuzumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können. Darüber hinaus werden folgende Begleitmedikationen benötigt: Dexamethason i.v. 8 mg, Dimetinden 1 mg / 10 kg KG, Cimetidin 400 mg oral und 200 bis 400 mg i.v. sowie Paracetamol 500 bis 1.000 mg (BMS 2020; GKV-Spitzenverband 2020).

***Lenalidomid***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

**Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason*****Elotuzumab***

Durch die Applikation von Elotuzumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können. Darüber hinaus werden folgende Begleitmedikationen benötigt: Dexamethason i.v. 8 mg, Dimetinden 1 mg / 10 kg KG, Cimetidin 400 mg oral und 200 bis 400 mg i.v. sowie Paracetamol 500 bis 1.000 mg (BMS 2020; GKV-Spitzenverband 2020).

***Pomalidomid***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

Es fallen Kosten für folgende Begleitmedikationen an: Dexamethason i.v. 20 mg, Dexamethason oral 20 mg, Paracetamol oral 500 bis 1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg / 10 kg KG (GKV-Spitzenverband 2020; Janssen-Cilag 2020).

***Lenalidomid***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

Es fallen Kosten für folgende Begleitmedikationen an: Dexamethason i.v. 20 mg, Paracetamol oral 500 bis 1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg / 10 kg KG (GKV-Spitzenverband 2020; Janssen-Cilag 2020).

***Bortezomib***

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2020; Hexal 2020).

***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

Durch die Applikation von Carfilzomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (Amgen 2020; GKV-Spitzenverband 2020).

***Lenalidomid***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

Durch die Applikation von Carfilzomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (Amgen 2020; GKV-Spitzenverband 2020).

***Dexamethason***

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Dexamethason, i.v. (40 mg) PZN 2594104	9,15 € (5 x 8 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 18,34 €*, 10 Stück à 8 mg)
Dexamethason, i.v. (8 mg) PZN 2594104	1,83 € (8 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 18,34 €*, 10 Stück à 8 mg)
Dexamethason, i.v. (20 mg) PZN 16199848	6,16 € (4 x 5 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 15,39 €*, 10 Stück à 5 mg)
Dexamethason, oral (20 mg) PZN 13721936	2,34 € (20 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 116 €*, 50 Stück à 40 mg)
Dimetinden, i.v. PZN 14039916	5,98 € (7,7 mg / Gabe basierend auf 1 mg / 10 kg KG) (GKV-Packungspreis 14,93 €, 5 Stück à 4 mg)
Diphenhydramin, oral PZN 4132483	0,16 - 0,32 € (25 - 50 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 3,25 €, 20 Stück à 25 mg)
Paracetamol, oral PZN 116694	0,06 € - 0,12 € (500 - 1.000 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 1,24 €*, 20 Stück à 500 mg)
Cimetidin, oral PZN 9083772	0,17 € (400 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 16,55 €*, 100 Stück à 400 mg)
Cimetidin, i.v. PZN 4109633	1,98 - 3,96 € (200 - 400 mg / Gabe) (GKV-Packungspreis 19,78 €*, 10 Stück à 200 mg/2 ml)
* Festbetrag gemäß § 130b SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: (GKV-Spitzenverband 2020; Lauer-Fischer 2021)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen folgende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an:

Die Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) - Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 01. Dezember 2020 entnommen (GKV-Spitzenverband 2020). In Teil 2 Ziffer 6 der Anlage 3 wird festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig ist. Für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern sind pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.

Die Verwendung begleitender Arzneimittel bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich aus den Angaben der Fachinformationen.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (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 3-9: Zusätzlich notwendige 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 Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>			
Isatuximab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Dexamethason 40 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 256,20 € <u>Folgejahre:</u> 237,90 €
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1,68 -3,36 € <u>Folgejahre:</u> 1,56 – 3,12 €
		Cimetidin 400 mg oral und 200 - 400 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 4,76 € und 55,44 € - 110,88 € <u>Folgejahre:</u> 4,42 € und 51,48 € - 102,96 €
		Diphenhydramin 25 - 50 mg, oral	<u>Erstes Jahr:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		(Prämedikation)	4,48 € - 8,96 € <u>Folgejahre:</u> 4,16 € - 8,32 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 1.988,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €
Pomalidomid		Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>			
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2.592,00 €
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine

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
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Dexamethason 8 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 54,90 € <u>Folgejahre:</u> 47,58 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 179,40 € <u>Folgejahre:</u> 155,48 €
		Cimetidin 400 mg, oral und 200 - 400 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 5,10 € und 59,40 - 118,80 € <u>Folgejahre:</u> 4,42 € und 51,48 - 102,96 €
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1,80 € - 3,60 € <u>Folgejahre:</u> 1,56 € - 3,12 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €
Lenalidomid		Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Dexamethason 8 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 34,77 € <u>Folgejahre:</u> 23,79 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 113,62 € <u>Folgejahre:</u> 77,74 €
		Cimetidin 400 mg, oral und 200 - 400 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 3,23 € und 37,62 € - 75,24 € <u>Folgejahre:</u> 2,21 € und 25,74 € - 51,48 €
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1,14 € - 2,28 € <u>Folgejahre:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
			0,78 € - 1,56 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 1.349,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
Pomalidomid		Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Dexamethason 20 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 141,68 € <u>Folgejahre:</u> 80,08 €
		Dexamethason 20 mg, oral. (Postmedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 53,82 € <u>Folgejahre:</u> 30,42 €
		Paracetamol 500 - 1.000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1,38 € - 2,76 € <u>Folgejahre:</u> 0,78€ - 1,56 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 137,54 € <u>Folgejahre:</u> 77,74 €
Lenalidomid		Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Dexamethason 20 mg, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 129,36 € <u>Folgejahre:</u> 80,08 €
		Paracetamol 500 - 1000 mg, oral (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 1,26 € - 2,52 € <u>Folgejahre:</u> 0,78 € - 1,56 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. (Prämedikation)	<u>Erstes Jahr:</u> 125,58 € <u>Folgejahre:</u> 77,74 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen,	<u>Erstes Jahr:</u> 2.592,00 €

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
		parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Folgejahre:</u> Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €
Lenalidomid		Keine	Keine
Dexamethason		Keine	Keine
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Jahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €
Dexamethason		Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm Quelle: Amgen 2020; BMS 2020; Celgene 2020a, 2020b; GKV-Spitzenverband 2020; Hexal 2020; Janssen-Cilag 2020; Sanofi 2021b; TAD Pharma 2017			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-	Kosten für sonstige GKV-Leistungen	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
---	---	--	---------------------------------------	------------------------------------	--

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

Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)			Leistungen pro Patient pro Jahr in €	(gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>					
Isatuximab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 163.513,84 € <u>Folgejahr:</u> 151.834,28 €	Erstes Behandlungsjahr: 6,16 €- 12,32 € Folgejahr: 5,72 €- 11,44 €	Erstes Behandlungsjahr: 1.988 € Folgejahr: 1.846 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 165.508,00 € - 165.514,16 € <u>Folgejahr:</u> 153.686,00 € - 153.691,72 €
Pomalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.052,89 € <u>Folgejahr:</u> 111.052,89 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.052,89 € <u>Folgejahr:</u> 111.052,89 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193,43 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193,43 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €
Gesamtkosten		Erstes Behandlungsjahr: 274.760,16 € Folgejahr: 263.080,60 €	Erstes Behandlungsjahr: 6,16 €- 12,32 € Folgejahr: 5,72 €- 11,44 €	Erstes Behandlungsjahr: 1.988 € Folgejahr: 1.846 €	Erstes Behandlungsjahr: 276.754,32 € - 276.760,48 € Folgejahr: 264.932,32 € - 264.938,04 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>					
Pomalidomid	Rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.052,89 € <u>Folgejahr:</u> 111.052,89 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.052,89 € <u>Folgejahr:</u> 111.052,89 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193,43 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193,43 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €

	letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	193,43 €			
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.246,32 € <u>Folgejahr:</u> 111.246,32 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.246,32 € <u>Folgejahr:</u> 111.246,32 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.821,12 € - 31.642,24 € <u>Folgejahr:</u> -	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.296,00 € - 2.592 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17.177,12 € - 34.234,24 € <u>Folgejahr:</u> -
Dexamethason	durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 74,78 € - 149,56 € <u>Folgejahr:</u> -	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 74,78 € - 149,56 € <u>Folgejahr:</u> -
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.895,90 € - 31.791,80 € <u>Folgejahr:</u> -	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.296,00 € - 2.592,00 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17.191,90 € - 34.383,80 € <u>Folgejahr:</u> -
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahr:</u> 101.593,57 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahr:</u> 101.593,57 €
Dexamethason		<u>Erste Behandlungsjahr:</u> 312,46 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €	Keine	Keine	<u>Erste Behandlungsjahr:</u> 312,46 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.906,03 € <u>Folgejahr:</u>	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.906,03 € <u>Folgejahr:</u> 101.787,00 €



		101.787,00 €			
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahr:</u> 76.449,88 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 211,99 € - 219,79 € <u>Folgejahr:</u> 183,72 € - 190,48 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahr:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.642,00 € - 90.703,20 € <u>Folgejahr:</u> 78.556,40 € - 78.609,44 €
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahre:</u> 101.593,57 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahre:</u> 101.593,57 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 188,35 € <u>Folgejahr:</u> 153,07 € €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 188,35 € <u>Folgejahr:</u> 153,07 €
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 189.993,32 € <u>Folgejahr:</u> 178.196,52 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 211,99 € - 219,79 € <u>Folgejahr:</u> 183,72 € - 190,48 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahr:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.423,92 € - 192.485,12 € <u>Folgejahr:</u> 180.303,03 € - 180.356,08 €
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahr:</u> 76.449,88 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 190,38 € - 229,14 € <u>Folgejahr:</u> 130,26 € - 156,78 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.349,00 € <u>Folgejahr:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 89.750,78 € - 89.789,54 € <u>Folgejahr:</u> 77.503,14 € - 77.529,66 €
Pomalidomid	Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.052,89 € <u>Folgejahre:</u> 111.052,89 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 111.052,89 € <u>Folgejahre:</u> 111.052,89 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 190,21 €

		190,21 € <u>Folgejahr:</u> 191,23 €			<u>Folgejahr:</u> 191,23 €
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 199.454,50 € <u>Folgejahr:</u> 187.694,00 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 190,38 € - 229,14 € <u>Folgejahr:</u> 130,26 € - 156,78 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 1.349,00 € <u>Folgejahr:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 200.993,88 € - 201.032,64 € <u>Folgejahr:</u> 188.747,26 € - 188.773,78 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 136.757,08 € <u>Folgejahr:</u> 77.297,48 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 334,42 € - 335,80 € <u>Folgejahr:</u> 189,02 € - 189,80 €	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 137.091,50 € - 137.092,88 € <u>Folgejahr:</u> 77.486,50 € - 77487,28 €
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahr:</u> 101.593,57 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahr:</u> 101.593,57 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 107,87 € <u>Folgejahr:</u> 145,07 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 107,87 € <u>Folgejahr:</u> 145,07 €
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 238.458,52 € <u>Folgejahr:</u> 179.036,12 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 334,42 € - 335,80 € <u>Folgejahr:</u> 189,02 € - 189,80 €	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 238.792,94 € - 238.794,32 € <u>Folgejahr:</u> 179.225,14 € - 179.225,92 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 124.865,16 € <u>Folgejahr:</u> 77.297,48 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 256,20 € - 257,46 € <u>Folgejahr:</u> 158,60 € -	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 125.121,28 € - 125.126,74 € <u>Folgejahr:</u> 77.456,03 € - 77.459,41 €

	haben.		159,38 €		
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 31.642,24 € <u>Folgejahr:</u> -	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.592,00 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 34.234,24 € <u>Folgejahr:</u> -
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 123,85 € <u>Folgejahr:</u> -	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 123,85 € <u>Folgejahr:</u> -
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 156.631,25 € <u>Folgejahr:</u> 77.297,48 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 256,20 € - 257,46 € <u>Folgejahr:</u> 158,60 € - 159,38 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.592,00 € <u>Folgejahr:</u> Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 159.479,45 € - 159.480,71 € <u>Folgejahr:</u> 77.456,08 € - 77.456,86 €
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.826,28 € <u>Folgejahr:</u> 62.677,16 €	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahr:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 96.982,28 € <u>Folgejahr:</u> 66.889,16 €
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahr:</u> 101.593,57 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.593,57 € <u>Folgejahr:</u> 101.593,57 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193,43 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193,43 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.613,28 € <u>Folgejahr:</u>	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 198.769,28 € <u>Folgejahr:</u> 168.676,16 €

		164.464,16 €		4.212,00 €	
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.103,50 € <u>Folgejahr:</u> 173.931,42 €	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahr:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.421,50 € <u>Folgejahr:</u> 180.249,42 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 243,03 € <u>Folgejahr:</u> 243,03 €	Keine	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 243,03 € <u>Folgejahr:</u> 243,03 €
Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.346,53 € <u>Folgejahr:</u> 174.174,45 €	Keine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahr:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.664,53 € <u>Folgejahr:</u> 180.492,45 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: GKV-Spitzenverband 2020; Lauer-Fischer 2021, Sanofi 2021a					

### 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.

Die GKV-Zielpopulation von Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei MM-Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhalten haben, umfasst 2.514 Patienten, siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4.

Als weitere Therapieoptionen ab der dritten Therapielinie stehen sowohl Zweifach- oder Dreifachkombinationen aus der Zweitlinientherapie wie auch Therapieoptionen spezifisch ab der dritten Therapielinie zur Verfügung. Die Wahl der Therapie ab der dritten Therapielinie erfolgt dabei patientenindividuell in Abhängigkeit von krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten, vorherigen Therapien und kumulativer Toxizität. Durch die in den letzten Jahren neu verfügbaren Therapieoptionen in allen Therapielinien des MM bleibt darüber hinaus abzuwarten, wie sich die Behandlungsalgorithmen und damit die Anteile der ab dritter Therapielinie eingesetzten Wirkstoffe verändern.

In der Zusammenschau ist daher eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason aufgrund der oben genannten Faktoren einer patientenindividuellen Therapie und der erwarteten Veränderung der Therapielandschaft mit hoher Unsicherheit behaftet. Gemäß einer Auswertung durch den OncologyInformationService (O.I.s) im Auftrag von Sanofi lag der Anteil an Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM ab der dritten Therapielinie, die mit einer vorausgegangenen Therapie mit Lenalidomid bzw. mit einem Proteasomin-Inhibitor behandelt wurden, im ersten Halbjahr 2020 bei 72,8 % (O.I.s 2021).

### ***Kontraindikationen***

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Isatuximab (SARCLISA®) mit Stand April 2021 ist eine Behandlung mit Isatuximab lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (Sanofi 2021b).

### ***Therapieabbrüche***

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der ICARIA-MM Studie zum Datenschnitt 22.11.2018 unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei 11 von 152 Patienten (7,2 %) auf (Sanofi 2019). Inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag widerspiegeln, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

### ***Patientenpräferenzen***

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

### ***Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich***

Isatuximab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Eine quantitative Einschätzung zu den Versorgungsanteilen nach Sektor kann daher nicht gegeben werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Mehrheit der MM-Patienten mit Isatuximab im ambulanten Bereich behandelt wird.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch

voraussichtlich nur ein wesentlich geringerer Anteil für die Behandlung mit Isatuximab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die deutlich unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

*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 anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für Isatuximab unter den in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten liegen.

### **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.*

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Isatuximab (SARCLISA®) mit Stand April 2021 bzw. den aktuell gültigen Fachinformationen der zVT entnommen. Die Recherche erfolgte am 01.03.2021 auf der Internetseite des Fachinfo-Service.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der Lauer-Taxe mit Stand 01.03.2021 unter Berücksichtigung der geltenden und tatsächlich in der Lauer-Taxe sichtbaren Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen von Isatuximab (SARCLISA®) und der zVT überprüft.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf internen Markteinschätzungen der Sanofi-Aventis GmbH und einer Auswertung des OncologyInformationService (O.I.s) (O.I.s. 2021).

### 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. acis Arzneimittel GmbH (acis) 2020. Fachinformation Dexamethason acis® Tabletten: Stand: Oktober 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013286>, abgerufen am: 01.03.2021.
2. Amgen GmbH (Amgen) 2020. Fachinformation Kyprolis® 10 mg / 30 mg / 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020855>, abgerufen am: 01.03.2021.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2020. Fachinformation Empliciti® 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>, abgerufen am: 01.03.2021.
4. Celgene Europe B.V. (Celgene) 2020. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln: Stand: November 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>, abgerufen am: 01.03.2021.
5. Celgene Europe B.V. (Celgene) 2020. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln: Stand: November 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020619>, abgerufen am: 01.03.2021.
6. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
7. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) 2020. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 15. Dezember 2020. Verfügbar unter: <https://www.gkv->

- spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2020-12\_Anlage\_3\_zur\_Hilfstaxe\_gueltig\_ab\_15.12.2020.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.
8. Hexal AG (Hexal) 2020. Fachinformation Bortezomib Hexal 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Juni 2020. Verfügbar unter: [https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013173\\_spc\\_it-1594274742.pdf](https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013173_spc_it-1594274742.pdf), abgerufen am: 01.03.2021.
  9. Janssen-Cilag International NV (Janssen-Cilag) 2020. Fachinformation Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung: Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023056>, abgerufen am: 01.03.2021.
  10. Lauer-Fischer 2021. Lauer-Taxe. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 01.03.2021.
  11. OncologyInformationService (O.I.s) 2021. TherapieMonitor: Multiple Myeloma.
  12. Sanofi Group (Sanofi) 2019. Clinical Study Report - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Data on file.
  13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
  14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021.
  15. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. Mikrozensus 2013 - 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>, abgerufen am: 15.11.2020.
  16. TAD Pharma GmbH (TAD Pharma) 2017. *Fachinformation Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten: Stand: September 2017.* Verfügbar unter: [https://www.tad.de/media/products/de/rx/gen\\_pdf/2018/Dexamethason\\_TAD\\_20\\_mg\\_un\\_d\\_40\\_mg\\_Tabletten\\_\\_430716\\_41450\\_\\_Stand\\_September\\_2017.pdf](https://www.tad.de/media/products/de/rx/gen_pdf/2018/Dexamethason_TAD_20_mg_un_d_40_mg_Tabletten__430716_41450__Stand_September_2017.pdf), abgerufen am: 01.03.2021.



### 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 folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Isatuximab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von SARCLISA<sup>®</sup> mit Stand April 2021 übernommen (Sanofi 2021).

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

SARCLISA ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein.

#### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

##### *Prämedikation*

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, sollten vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation angewendet werden:

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten  $\geq$  75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.
- 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]). Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden.

Die oben empfohlene Dosis Dexamethason (oral oder intravenös) entspricht der Gesamtdosis, die als Teil der Prämedikation und wichtiger Bestandteil des Behandlungsregimes als Einmalgabe vor der Infusion anzuwenden ist, und zwar vor der Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid.

Die empfohlenen Arzneimittel zur Prämedikation sind 15-60 Minuten vor Beginn der SARCLISA-Infusion anzuwenden. Wenn bei Patienten nach den ersten 4 Anwendungen von SARCLISA keine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

*Behandlung von Neutropenien*

Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. Tritt eine Neutropenie vom Grad 4 auf, ist die Anwendung von SARCLISA so lange aufzuschieben, bis sich die Neutrophilenzahl auf mindestens  $1,0 \times 10^9/l$  verbessert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Dosierung*

Die empfohlene Dosis SARCLISA beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isatuximab-Pd) entsprechend dem Schema in Tabelle 3-L:

Tabelle 3-L: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1	Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)
Zyklus 2 und danach	Tag 1, 15 (alle 2 Wochen)

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression kommt oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität.

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden aktuellen Fachinformationen.

Das Anwendungsschema muss genau befolgt werden. Wird eine geplante SARCLISA-Dosis versäumt, müssen die Dosis möglichst bald verabreicht und das Behandlungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

*Dosisanpassungen*

Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen.

Anpassungen bei der Anwendung sind vorzunehmen, wenn infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung“ in der Fachinformation).

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zu Rate zu ziehen.

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und der klinischen Sicherheit wird bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), gibt es keine Hinweise, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patienten hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SARCLISA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

SARCLISA ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach der Verdünnung ist die SARCLISA-Infusion mit der in der folgenden Tabelle 3-M angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-M: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	<b>Verdünnungs- volumen</b>	<b>Initiale Geschwindig- keit</b>	<b>Infusions- bedingte Reaktion bleibt aus</b>	<b>Steigerung der Geschwindigkeit</b>	<b>Maximale Geschwindigkeit</b>
Erste Infusion	250 ml	25 ml/Stunde	Über 60 Minuten	Um 25 ml/Stunde alle 30 Minuten	150 ml/Stunde
Zweite Infusion	250 ml	50 ml/Stunde	Über 30 Minuten	Um 50 ml/Stunde für 30 Minuten, dann Erhöhung um 100 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	-	-	200 ml/Stunde

Anpassungen der Anwendung sind vorzunehmen, wenn infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogenen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad  $\leq 1$  (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wiederaufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 3-M angegeben schrittweise erhöht werden.
- Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad  $\leq 1$  verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, muss SARCLISA dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zusätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.

### **Gegenanzeigen**

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

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

#### *Rückverfolgbarkeit*

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Bei 38,2 % der in der ICARIA-MM-Studie mit SARCLISA behandelten Patienten und bei 45,8 % der in der IKEMA-Studie mit Isa-Kd behandelten Patienten wurden infusionsbedingte Reaktionen, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In ICARIA-MM traten alle infusionsbedingten Reaktionen während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die infusionsbedingten Reaktionen in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die infusionsbedingte Reaktion bei 94,4 % der hiervon betroffenen Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle infusionsbedingten Reaktionen bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, sind Patienten vor der SARCLISA-Infusion mit einer Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin oder

Äquivalent zu behandeln. Dexamethason ist sowohl als Teil der Prämedikation wie auch als Anti-Myelombehandlung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Während der gesamten SARCLISA-Infusion sind die Vitalzeichen regelmäßig zu überwachen. Bei Bedarf ist die SARCLISA-Infusion zu unterbrechen und geeignete medizinische und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Falls die Symptome sich nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht auf Grad  $\leq 1$  verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, müssen SARCLISA dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### *Neutropenie*

Bei mit Isa-Pd behandelten Patienten trat eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung<sup>(1)</sup> auf, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 84,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 45,4 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 30,3 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 11,8 % und neutropenische Infektionen bei 25,0 % der Patienten. Bei mit Isa-Kd behandelten Patienten trat eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung<sup>(1)</sup> auf, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 19,2 % (Grad 3 bei 17,5 % und Grad 4 bei 1,7 %) der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 4,0 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 2,8 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 1,1 % und neutropenische Infektionen bei 1,7 % der Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Während der Behandlung ist das komplette Blutbild regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit Neutropenie sind auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen. Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen. Das Aufschieben einer SARCLISA-Dosis und die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) sind zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

<sup>(1)</sup> Hämatologische Laborwerte wurden nur als Nebenwirkungen bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllten.

### *Infektion*

Infektionen, einschließlich Infektionen vom Grad  $\geq 3$ , überwiegend Pneumonien, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis, traten unter SARCLISA mit einer höheren Inzidenz auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, sind engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen und eine geeignete Standardtherapie ist einzuleiten. Eine antibiotische und antivirale Prophylaxe kann während der Behandlung erwogen werden.

### *Sekundäre Primärtumore*

In ICARIA-MM wurden sekundäre Primärtumore (second primary malignancies, SPMs) bei 6 Patienten (3,9 %), die mit Isa-Pd behandelt wurden, und bei 1 Patient (0,7 %), der Pd erhielt, berichtet. Diese beinhalteten Hautkrebs bei vier mit Isa-Pd und einem mit Pd behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort. In IKEMA wurden SPMs bei 13 Patienten (7,3 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 6 Patienten (4,9 %), die Kd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 9 Patienten (5,1 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 3 Patienten (2,5 %), die mit Kd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 5 (2,8 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 4 (3,3 %) der mit Kd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Ein Patient (0,6 %) im Isa-Kd-Arm und ein Patient (0,8 %) im Kd-Arm wiesen sowohl Hautkrebs als auch andere solide Tumore als Hautkrebs auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort. Bei 3 (1,7 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 2 (1,6 %) der mit Kd behandelten Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn andere solide Tumore als Hautkrebs diagnostiziert. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 3,6 %. Ärzte sollten Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG (International Myeloma Working Group)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten.

### *Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)*

Isatuximab bindet an CD38, das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch-positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, sind bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe zu bestimmen und ein Screening vorzunehmen. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung mit SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. Wurde bereits mit der Behandlung mit SARCLISA begonnen, ist die Blutbank darüber zu informieren. Patienten sind auf das theoretische Risiko einer Hämolyse zu überwachen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Zurzeit liegen keine Informationen vor, wie lange die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test nach der letzten SARCLISA-Infusion bestehen bleibt. Basierend auf der Halbwertszeit von Isatuximab wird davon ausgegangen, dass ein durch Isatuximab beeinflusster indirekter Coombs-Test für circa 6 Monate nach der letzten Infusion positiv ausfallen kann.

### *Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens*

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden könnte. Diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Diese Interferenz kann die Genauigkeit beim Bestimmen des kompletten Ansprechens (Complete Response, CR) bei einigen Patienten mit IgG-Kappa-Myelomprotein beeinflussen. Zweiundzwanzig Patienten im Isa-Pd-Arm, die die

VGPR (Very Good Partial Response, sehr gutes partielles Ansprechen)-Kriterien mit nur geringer positiver Immunfixation erfüllten, wurden auf Interferenz untersucht. Serumproben dieser Patienten wurden mittels Massenspektrometrie untersucht, um das Isatuximab-Signal vom Signal des M-Myelomproteins zu trennen. Von den 27 Patienten im Isa-Kd-Arm, bei denen eine mögliche Interferenz identifiziert und die mittels Massenspektrometrie auf dem Sensitivitätsniveau des Immunfixationstests (25 mg/dl) untersucht wurden, zeigten 15 der non-CR (non-Complete Response)-Patienten, laut unabhängigem Gremium (Independent Response Committee, ICR), kein nachweisbares residuales Myelom-M-Protein. Unter diesen 15 Patienten hatten 11 Patienten < 5 % Plasmazellen im Knochenmark. Dies deutet darauf hin, dass 11 (6,1 %) weitere der 179 mit Isa-Kd behandelten Patienten eine CR als bestes Ansprechen erzielt haben könnten, was eine mögliche CR-Rate von 45,8 % bedeuten würde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### *Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten  $\geq 85$  Jahre vor (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Isatuximab hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid und umgekehrt.

#### *Interferenz mit serologischen Untersuchungen*

Da das CD38-Protein auf der Oberfläche von Erythrozyten exprimiert wird, kann Isatuximab, ein Anti-CD38-Antikörper, Auswirkungen haben auf serologische Tests in Blutbanken durch potenziell falsch positive Reaktionen bei indirekten Antiglobulin-Tests (indirekte Coombs-Tests), Antikörper-Detektions(Screening)-Tests, Panels zur Antikörper-Identifikation sowie Anti-Human-Globulin(AHG)-Kreuzproben bei mit Isatuximab behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Isatuximab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden.

#### *Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese und Immunfixations-Tests*

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE), die zur Überwachung des M-Proteins angewendet werden, detektiert werden und könnte die Genauigkeit bei der Klassifikation des Ansprechens nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption*

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Isatuximab behandelt werden, müssen während der Behandlung und weitere 5 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren vor. Mit Isatuximab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist bekannt, dass monoklonale Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazenta passieren. Die Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren wird nicht empfohlen.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Isatuximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die Konzentrationen kurz danach jedoch abnehmen. Ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Phase nach der Geburt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Für diesen konkreten Zeitraum muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Isatuximab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Anschließend könnte Isatuximab in der Stillzeit angewendet werden, falls klinisch erforderlich.

### *Fertilität*

Es liegen keine Daten aus Mensch oder Tier vor, um potenzielle Auswirkungen auf die Fertilität bei Männern und Frauen zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Hinsichtlich der anderen mit Isatuximab angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zu Rate zu ziehen.

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

SARCLISA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Überdosierung**

### *Anzeichen und Symptome*

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen von Isatuximab liegen nicht vor. In klinischen Studien wurden Dosen von Isatuximab von bis zu 20 mg/kg intravenös angewendet.



### *Behandlung*

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit SARCLISA. Im Falle einer Überdosierung sind Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend alle geeigneten Maßnahmen einzuleiten.

### **Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### *Ungeöffnete Durchstechflasche*

3 Jahre

#### *Nach der Verdünnung*

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung der SARCLISA-Infusionslösung wurde für 48 Stunden bei 2 °C-8 °C, gefolgt von 8 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C-25 °C), nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C-8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Bei der Aufbewahrung im Infusionsbeutel muss die Lösung nicht vor Licht geschützt werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

### **Art und Inhalt des Behältnisses**

5 ml Konzentrat mit 100 mg Isatuximab in einer 6-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit grauem Flip-off-Deckel. Das Füllvolumen reicht aus, um 5 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 5,4 ml). Packungsgrößen: 1 oder 3 Durchstechflaschen.

25 ml Konzentrat mit 500 mg Isatuximab in einer 30-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit blauem Flip-off-Deckel. Das Füllvolumen reicht aus, um 25 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 26 ml). Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

#### *Zubereitung zur intravenösen Anwendung*

Die Zubereitung der Infusionslösung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

- Die Dosis (mg) des SARCLISA-Konzentrats sollte auf Grundlage des Gewichts des Patienten berechnet werden (Bestimmung des Gewichts vor jedem Zyklus, damit die anzuwendende Dosis entsprechend angepasst werden kann, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Es können mehr als eine Durchstechflasche nötig sein, um die notwendige Dosis für den Patienten zu erhalten.
- Durchstechflaschen mit SARCLISA-Konzentrat sind vor dem Verdünnen visuell zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass keine Partikel und Verfärbungen vorhanden sind.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht geschüttelt werden.
- Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel einer 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9 %-ig) für Injektionszwecke oder einer 5 %-igen Glucoselösung wird das Volumen, das dem erforderlichen Volumen des SARCLISA-Konzentrats entspricht, entnommen.
- Das erforderliche Volumen des SARCLISA-Konzentrats aus der SARCLISA-Durchstechflasche entnehmen und in dem 250-ml-Infusionsbeutel mit 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9 %ig) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoselösung verdünnen.
- Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC) mit Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Ethylenvinylacetat (EVA) hergestellt sein.
- Durch Umdrehen des Beutels vorsichtig die verdünnte Lösung homogenisieren. Nicht schütteln.

#### *Anwendung*

- Die Infusionslösung muss durch intravenöse Infusion mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.

- Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.
- SARCLISA-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

#### *Beseitigung*

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk Management Plan**

Die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthalten die folgenden Elemente:

- Die Informationsbroschüre für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken
- Den Patientenpass

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

#### **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 folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIB des EPAR (Stand Mai 2020) übernommen (EMA 2020a).

#### **IIB. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

### **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.

*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.*

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR für SARCLISA<sup>®</sup> (Isatuximab) der EMA (Stand 26.03.2020) entnommen (EMA 2020b).

Tabelle 3-N: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Interferenz mit dem indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) und mögliche daraus resultierende negative klinische Konsequenzen für den Patienten (Blutungen aufgrund von Transfusionsverzögerungen, Transfusions-Hämolyse)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.5 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.4 der Fachinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Fachinformation hinaus:</u> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. SARCLISA ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal und Blutbanken Patientenpass
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Virale Reaktivierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> In Fach- und Gebrauchsinformation nicht näher erläutert <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Keine <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Fachinformation hinaus:</u> Keine	

### Behördlich beauftragte Schulungsmaterialien

Mit der Zulassung des Arzneimittels wurden im Rahmen des Risikomanagementplans über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen beauftragt, um das Risiko der Fehlinterpretation von serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test) infolge einer in-vitro Interferenz zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von SARCLISA<sup>®</sup> zusätzlich zu erhöhen. Die Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal und Blutbanken sowie der Patientenpass sind damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Patienten, die mit SARCLISA<sup>®</sup> behandelt werden, sowie Angehörige der Heilberufe, die SARCLISA<sup>®</sup> verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

### **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.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

### **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.*

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation SARCLISA® (Sanofi 2021)
- SARCLISA®: EPAR (EMA 2020b)
- SARCLISA®: EPAR Product Information Anhänge I-III (EMA 2020a)

### **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. European Medicines Agency (EMA) 2020a. *Assessment Report for Sarclisa / isatuximab (EPAR): Anhänge I-III*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 25.06.2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020b. *Assessment Report for Sarclisa / isatuximab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004977/0000*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 25.06.2020.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2021*.

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

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

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

Tabelle 3-11: 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)
<b>Dosierung und Art der Anwendung</b>			
1	Prämedikation	Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, <u>sollten</u> vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation <u>angewendet werden</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten <math>\geq</math> 75 Jahre).</li> <li>• 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).</li> <li>• 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]).</li> </ul>	ja



		Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden. (S.2, Abschnitt 4.2)	
2	Anwendung koloniestimulierender Faktoren	Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist <u>zu erwägen</u> , um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. (S.3, Abschnitt 4.2)	nein
3	Antibiotische, antimykotische und antivirale Prophylaxe	Eine antibiotische und antivirale Prophylaxe <u>kann</u> während der Behandlung <u>erwogen</u> werden. (S.5, Abschnitt 4.4)	nein
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b>			
4	Überwachung der Vitalzeichen	Während der gesamten SARCLISA-Infusion <u>sind</u> die Vitalzeichen regelmäßig <u>zu überwachen</u> . (S.5, Abschnitt 4.4)	ja
5	Blutbildkontrolle	Während der Behandlung <u>ist</u> das komplette Blutbild regelmäßig <u>zu kontrollieren</u> . (S.5, Abschnitt 4.4)	ja
6	Überwachung von Infektionsanzeichen	Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, <u>sind</u> engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu <u>überwachen</u> und eine geeignete Standardtherapie <u>ist</u> einzuleiten. (S.5, Abschnitt 4.4.)	ja
7	Untersuchung auf sekundäre Primärtumore	Ärzte <u>sollten</u> Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG (International Myeloma Working Group)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten. (S.5, Abschnitt 4.4)	nein
8	Bestimmung der Blutgruppe	Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, <u>sind</u> bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe <u>zu bestimmen</u> und ein Screening vorzunehmen. (S.5 ff, Abschnitt 4.4)	ja
9	Phänotypisierung	Eine Phänotypisierung <u>kann</u> vor Beginn der Behandlung mit SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. (S.6, Abschnitt 4.4)	nein

10	Notfalltransfusion	Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, <u>können</u> ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5). (S.6, Abschnitt 4.4)	nein
----	--------------------	--	------

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

Die Fachinformation von SARCLISA® hat den Stand von April 2021 (Sanofi 2021).

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

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 (2021/1. Quartal) herangezogen (KBV 2021).

*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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021.* Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 10.02.2021
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2020. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2021.*