

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 B

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

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

Stand: 30.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	102
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	108
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	110
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	111
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	116
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	125
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	125
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	125
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	128
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie	15
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach ISS und R-ISS	16
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS	16
Tabelle 3-4: Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab der zweiten Therapielinie	18
Tabelle 3-5: Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 - 2017 und die Prognose für das Jahr 2020	20
Tabelle 3-6: 5-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 - 2017	22
Tabelle 3-7: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 - 2017	23
Tabelle 3-8: Prognostizierte Inzidenz und Prävalenz des Plasmozytoms für die Jahre 2018 - 2027	24
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	28
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-12: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	38
Tabelle 3-13: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	40
Tabelle 3-14: Dosierungsschema von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	42
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
Tabelle 3-18: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-21: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prä- und Postmedikation	87

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	93
Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	98
Tabelle 3-24: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung.....	98
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	103
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierungsübersicht von Emlipiti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.....	117
Tabelle 3-27: Infusionsgeschwindigkeit für Emlipiti 10 mg/kg.....	119
Tabelle 3-28: Infusionsgeschwindigkeit für Emlipiti 20 mg/kg.....	119
Tabelle 3-29: Anweisungen zur Rekonstitution.....	123
Tabelle 3-30: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan	126
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	128

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Diagnosekriterien der IMWG für Multiples Myelom (Quelle: DGHO 2018 [1]).....	14
Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf im Multiplen Myelom (Quelle: eigene Darstellung)	19
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 Einwohner des Multiplen Myeloms nach Geschlecht in Deutschland, 2015 - 2016 (Quelle: [5]).....	21
Abbildung 3-4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht in Deutschland (Multiples Myelom), 2015 - 2016 (Quelle: [5])	22

Abkürzungsverzeichnis

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

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Weiteren: E-Pd) zur Behandlung des rezidivierten 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.

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

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 15.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt (2018-B-271) [1].

Im Rahmen des Beratungsgesprächs und des Beschlusses zu E-Pd vom 02.04.2020 hat der G-BA folgende zVT für das hier vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt:

- Bortezomib + Dexamethason oder
- Lenalidomid + Dexamethason oder

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

Die vom G-BA festgelegte zVT entspricht nach Auffassung von Bristol-Myers Squibb (BMS) nach wie vor dem aktuellen wissenschaftlichen Stand im betrachteten Anwendungsgebiet, sodass zur Herleitung des Zusatznutzens gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV Pomalidomid + Dexamethason (im Weiteren: Pd) als zVT ausgewählt wird. Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung wird die Suchstrategie nicht auf diese Auswahl eingeschränkt, sondern umfasst alle zVT-Optionen.

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

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

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

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-271, Elotuzumab - VERTRAULICH.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia - Multiples Myelom. [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
3. Kortüm KM, Einsele H (2019): Diagnostische und therapeutische Betrachtungen zum Rezidiv des multiplen Myeloms. Der Internist; 60(1):34-41.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Pathogenese

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

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

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

Abgrenzung zu Vorstufen und Sonderformen des Multiplen Myeloms

Es sind zwei asymptomatische Vorstufen des Multiplen Myeloms bekannt: Zum einen die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende Myelom (*smouldering myeloma*, SMM). In 95 % der Fälle geht das MGUS, welches noch nicht als Multiples Myelom eingestuft wird, dem Multiplen Myelom voraus [2]. Als SMM bezeichnet man die Phase der Erkrankung, in der sich bereits eine größere Anzahl von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark befindet, jedoch noch keine Organe betroffen sind. In den asymptomatischen Stadien MGUS und SMM wird in den aktuellen Leitlinien eine Therapie außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen [3].

Das Multiple Myelom wird im ICD-10-Katalog unter der Kodierung C90.0 geführt und stellt die größte Kategorie in der ICD C90 Gruppe (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) dar [4]. In den übrigen Ausprägungen (C90.1 – C90.3) befinden sich die klonalen Plasmaherde außerhalb des Knochenmarks, die vom Multiplen Myelom abzugrenzen sind.

Bei der Plasmazellenleukämie (C90.1) handelt es sich um eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die in späten Erkrankungsphasen aus dem Multiplen Myelom hervorgehen kann. Das solitäre Plasmozytom ist eine Sonderform des Multiplen Myeloms, bei dem ein isolierter Plasmazelltumor ohne Nachweis eines klonalen Plasmazellklons im Knochenmark entsteht. Dabei werden das solitär ossäre Plasmozytom (C90.3) und das solitär extramedulläre Plasmozytom (C90.2) unterschieden [4].

Ursachen und Risikofaktoren

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend ungeklärt. Für Verwandte ersten Grades konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden [1]. Obwohl eine familiäre Häufung beobachtet wird, kann eine Erblichkeit des Multiplen Myeloms nicht belegt werden [5]. Nichtsdestotrotz wurden durch Genom-Studien Kandidaten für eine genetische Prädisposition identifiziert. Auch Unterschiede der Erkrankungsrate bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen weisen auf mögliche genetische Faktoren hin [5]. Beispielsweise findet sich in der US-Bevölkerung mit dunkler Hautfarbe im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung eine etwa doppelt so hohe Inzidenz. Die niedrigsten Inzidenzraten werden aus China berichtet [1].

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

Symptomatik

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

Zu den häufigsten Symptomen gehören Knochenschmerzen (ca. 60 %), die durch Knochenstrukturen verursacht werden und meistens im Bereich des Stammskeletts auftreten. Außerdem tritt bei ca. 40 % der Patienten Fatigue auf, welche zum Teil auch durch die

Myelom-bedingte Anämie ausgelöst wird. Des Weiteren leiden die Patienten häufig unter Infekten (ca. 10 – 20 %), Gewichtsverlust (ca. 25 %) und weiß-schäumendem Urin und einer Nierenfunktionsverschlechterung, die mit einem Serumkreatinin-Anstieg einhergeht [1].

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

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

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

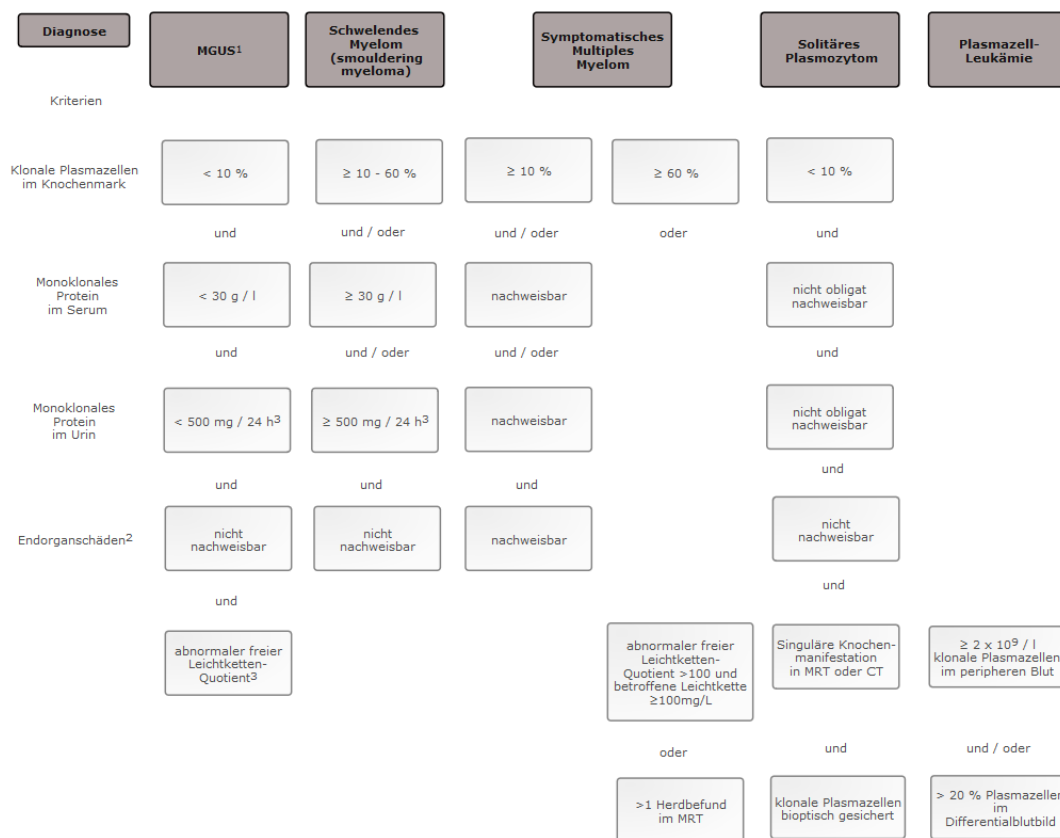


Abbildung 3-1: Diagnosekriterien der IMWG für Multiples Myelom (Quelle: DGHO 2018 [1])

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

Wenn die sogenannten CRAB-Kriterien und bestimmte radiologische und serologische Parameter erfüllt sind (Tabelle 3-1), sollte eine Therapie begonnen werden. Die CRAB-Kriterien umfassen Teile des klinischen Erscheinungsbildes des Multiplen Myeloms (*Myeloma defining events*) und berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenbeteiligung. Als besondere Myelom-definierende Biomarker (SLiM) werden des Weiteren der Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, freier Leichtketten und der fokalen Läsionen hinzugezogen [6].

Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie

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

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

zytogenetischen Aberrationen als weitere Parameter herangezogen. In der Studie ELOQUENT-3 wurde das zum Zeitpunkt des Studienbeginns aktuelle ISS verwendet.

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

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

ISS: *International Staging System*; LDH: Laktatdehydrogenase; R-ISS: *Revised International Staging System*
Quelle: [1, 7]

Therapieziele und bestehende Therapieoptionen

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

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

Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS

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

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

Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie 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.

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

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

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

Die Zusammensetzung der Patientengruppe in der zweiten Therapielinie ist meist noch heterogener und die Behandlungsoptionen richten sich auch nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. In dieser Therapielinie stehen gemäß ihrer jeweiligen Zulassung diverse Proteasom-Inhibitor-basierte oder Immunmodulator-basierte Behandlungsoptionen zur Verfügung (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab der zweiten Therapielinie

Proteasom-Inhibitor-basierte Therapie	Immunmodulator-basierte Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib als Monotherapie • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason • Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason • Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid + Dexamethason • Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason

Aufgrund der mit der Zeit entstehenden Refraktärität der Myelomzellen gegenüber der bereits eingesetzten Therapie ist im Fall eines Rezidivs ein Therapiewechsel zwingend angezeigt. Lediglich bei Patienten, die ein ausreichend langes und tiefes Ansprechen auf ein Therapeutikum gezeigt haben, kann ein Wirkstoff aus der gleichen Substanzklasse für die nachfolgende Therapielinie gewählt werden [8].

Dadurch vermindert sich mit jeder weiteren Therapielinie die Anzahl der noch zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen. Zusätzlich zu den oben genannten Therapieregimen, die ab der zweiten Therapielinie zugelassen sind, kommen ab der dritten Therapielinie noch Pomalidomid + Dexamethason, Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason, die Daratumumab-Monotherapie, E-Pd sowie seit Kurzem auch Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason hinzu. Neben der Vortherapie hängt die Wahl der Wirkstoffe in den nächsten Therapielinien von vielen weiteren Parametern, wie z.B. Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand des Patienten, sowie unter der letzten Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen ab [8]. Zudem verkürzt sich in der Regel aufgrund aggressiver werdender maligner Plasmaklone mit jeder weiteren Therapielinie die Zeit bis zum nächsten Rezidiv, was die Problematik der Therapieoptionen nochmals potenziert (vgl. Abbildung 3-2).

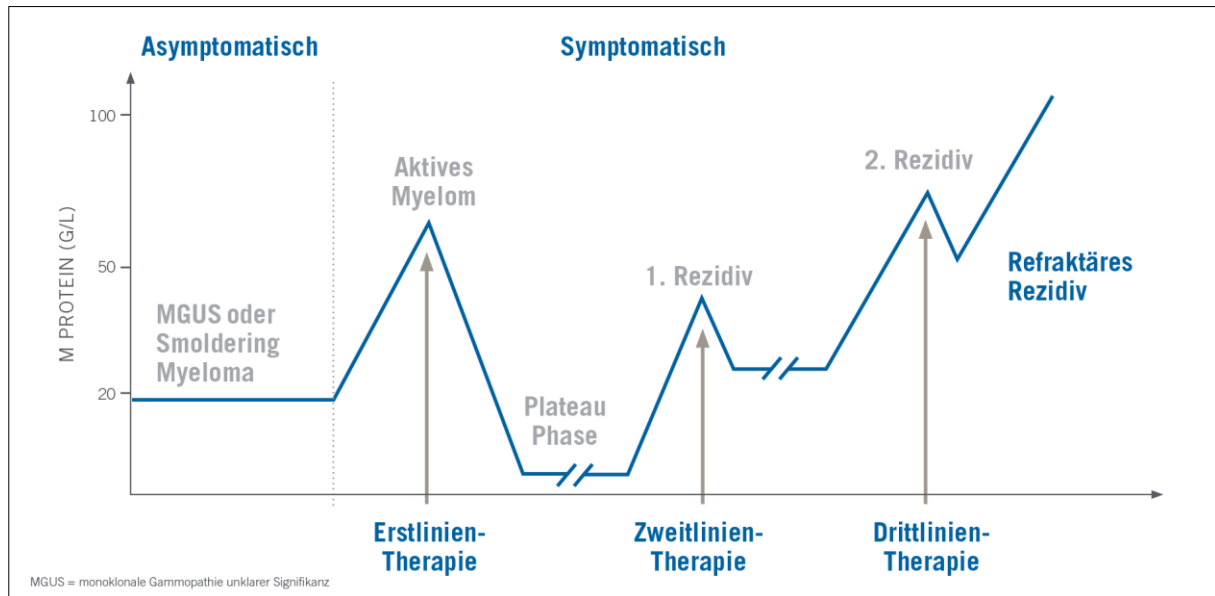


Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf im Multiplen Myelom (Quelle: eigene Darstellung)

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

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

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist bereits seit 2019 ab der dritten Therapielinie zugelassen und hat sich bereits im klinischen Alltag als wirksame und gut verträgliche Therapieoption bewährt. Insbesondere für die wachsende Gruppe an Patienten, die bereits mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor sowie Daratumumab in den ersten beiden Therapielinien behandelt wurden, stellt E-Pd eine der wenigen zugelassenen Dreifachkombinationen dar, die dazu beiträgt, den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf ab der dritten Therapielinie zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut 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.

Zur Beschreibung der epidemiologischen Kennzahlen und Prognosen für Deutschland wird die aktuelle Publikation des Robert Koch Instituts (RKI) von 2020 herangezogen [5]. Die detaillierten Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz für den aktuell verfügbaren Zeitraum von 2009 - 2017 werden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI entnommen [9-12].

Die Auswertung des RKI für Deutschland umfasst alle Erkrankungen des „Plasmozytoms und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen“ mit der ICD-10-C90, die neben dem „Multiplem Myelom“ (C90.0) auch „Plasmazellenleukämie“ (C90.1), „Extramedulläres Plasmozytom“ (C90.2) und „Solitäres Plasmozytom“ (C90.3) einschließt. Dabei stellt der ICD-Code C90.0 (Multiples Myelom) innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 den weitaus größten prozentualen Anteil dar. Das IQWiG geht in der Nutzenbewertung zu Daratumumab (2018-10-01-D-403) von 97,3 % aus [13]. In dem Dossier zur Neubewertung von Daratumumab (2020-02-15-D-522) wird der Anteil der Patienten in der Gruppe ICD-Code C90.0 auf 98,09 % geschätzt [14]. Da sowohl das IQWiG als auch der G-BA dieser Einschätzung gefolgt sind, wird diese Zahl auch hier im weiteren Verlauf herangezogen. Für die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms und zur Bestimmung der Zielpopulation von E-Pd werden näherungsweise die Kennzahlen des RKI zur ICD C90 verwendet.

Die Inzidenz des Plasmozytoms in Deutschland liegt gemäß RKI für das Berichtsjahr 2017 bei 6.855 Fällen [11]. Seit dem Jahr 2009 ist ein kontinuierlicher Anstieg der Fallzahlen zu beobachten, sodass gemäß der Prognose des RKI für 2020 eine Inzidenz von 7.600 zu erwarten ist (Tabelle 3-5) [5]. Sowohl die rohen Raten als auch die Fallzahlen zeigen, dass die Erkrankungsraten bei Männern etwas höher sind als bei Frauen.

Tabelle 3-5: Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 - 2017 und die Prognose für das Jahr 2020

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Prognose des RKI für 2020
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner										
weiblich	7,4	7,4	7,5	7,4	7,3	7,6	7,6	7,4	7,6	7,7
männlich	8,7	8,7	9,6	9,6	9,4	9,3	10,3	9,9	9	10,8
Inzidenz, Fallzahlen										
weiblich	3.095	3.065	3.092	3.046	3.025	3.124	3.174	3.087	3.180	3.200
männlich	3.474	3.494	3.760	3.770	3.692	3.710	4.129	4.009	3.675	4.400
Gesamt	6.569	6.559	6.852	6.816	6.717	6.834	7.303	7.096	6.855	7.600
Quelle: RKI-Krebsregisterdaten für die Jahre 2009 - 2017 [11, 12] und RKI-Publikation für die Prognose 2020 [5]										

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

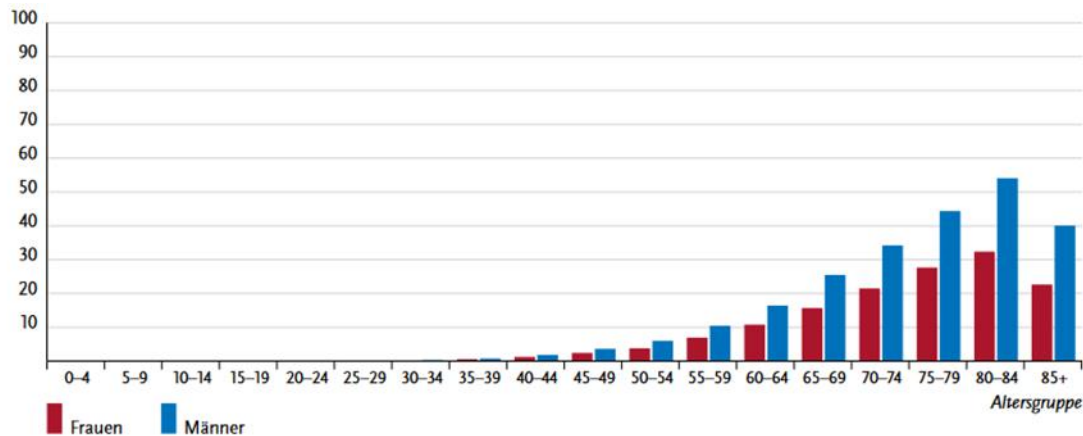


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate je 100.000 Einwohner des Multiplen Myeloms nach Geschlecht in Deutschland, 2015 - 2016 (Quelle: [5])

Während die absolute 5-Jahres-Überlebensrate noch bei 43 % bei Frauen und 41 % bei Männern liegt, wird die absolute 10-Jahres-Überlebensrate vom RKI für die Jahre 2015 - 2016 auf 23 % bei Männern und Frauen geschätzt (Abbildung 3-4) [5]. Die Krankheitsprognose ist somit trotz neuer Therapiealternativen nach wie vor ungünstig.

Bei der Interpretation der 5- und 10-Jahres-Überlebensrate muss gemäß den Angaben des RKI die Datengrundlage der Überlebensraten berücksichtigt werden. Da zur Berechnung der 10-Jahres-Überlebensrate deutlich kleinere Fallzahlen zugrunde liegen als zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate, weisen diese eine größere statistische Unsicherheit auf [5]. Nichtsdestotrotz spiegeln die Überlebensraten die aktuelle Situation der Patienten mit Multiplen Myelom wider – auch wenn eine Heilung in der Regel nicht möglich ist, sind unter Behandlung vorübergehende Remissionen möglich.

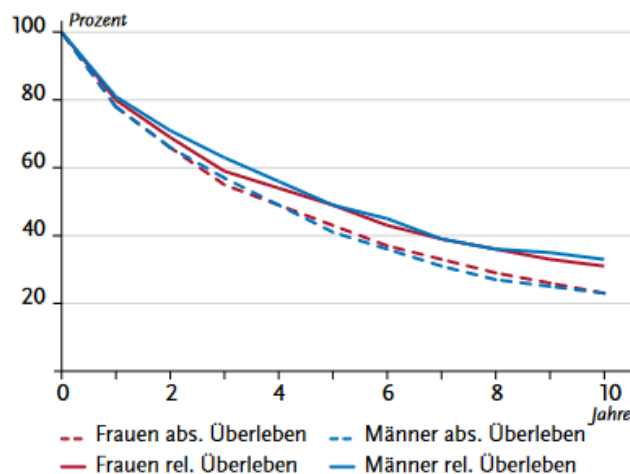


Abbildung 3-4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht in Deutschland (Multiples Myelom), 2015 - 2016 (Quelle: [5])

Die 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms in Deutschland liegt gemäß RKI für das aktuelle Berichtsjahr 2017 bei 20.457 [9]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor erstmals erkrankt sind. Die höhere Neuerkrankungsrate bei Männern schlägt sich ebenfalls in der etwas höheren 5-Jahres-Prävalenz nieder (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 5-Jahres Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 - 2017

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner									
weiblich	20,1	20,3	20,8	21,4	21,5	21,5	22,1	21,9	22
männlich	22,6	23,4	24,5	26,1	26,7	26,9	27,7	28	27,5
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen									
weiblich	8.390	8.461	8.659	8.794	8.857	8.908	9.195	9.175	9.230
männlich	9.061	9.369	9.843	10.273	10.560	10.724	11.236	11.391	11.227
Gesamt	17.451	17.830	18.502	19.067	19.417	19.632	20.431	20.566	20.457
Quelle: RKI-Krebsregisterdaten [9, 10]									

Die 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms in Deutschland liegt gemäß RKI für das aktuelle Berichtsjahr 2017 bei 29.305 [15]. Die 10-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 10 Jahre zuvor erstmals erkrankt sind. Die höhere Neuerkrankungsrate bei Männern zeigt sich auch in einer höheren 10-Jahres-Prävalenz (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms (ICD-10-C90) für die Jahre 2009 - 2017

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
10-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner									
weiblich	26,8	27,7	28,7	29,5	29,8	30,5	31,1	31,4	31,8
männlich	30,2	31,3	32,8	35,3	36,4	37	38,1	39	39,1
10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen									
weiblich	11.191	11.526	11.942	12.138	12.294	12.617	12.974	13.145	13.353
männlich	12.116	12.537	13.181	13.884	14.409	14.734	15.442	15.865	15.952
Gesamt	23.307	24.063	25.123	26.022	26.703	27.351	28.416	29.010	29.305
Quelle: RKI-Krebsregisterdaten [15, 16]									

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

Ausgehend von dem zuvor beschriebenen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz werden mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen prognostiziert. Dazu wird die mittlere jährliche Steigerungsrate im 5-Jahres-Zeitraum 2012 - 2017 berechnet und für die Jahre 2018 - 2027 fortgeschrieben. Für die Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsrate werden die Daten der letzten verfügbaren 5 Jahre herangezogen, um die aktuelle Therapiesituation im Multiplen Myelom abzubilden und deren fortwirkenden Effekt zu berücksichtigen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prognostizierte Inzidenz und Prävalenz des Plasmozytoms für die Jahre 2018 - 2027

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Steigerung	Inzidenz, prognostiziert									
0,11 %	6.863	6.871	6.879	6.887	6.895	6.903	6.911	6.919	6.927	6.935
Steigerung	5-Jahres-Prävalenz, prognostiziert									
1,42 %	20.748	21.043	21.342	21.645	21.952	22.264	22.580	22.901	23.226	23.556
Steigerung	10-Jahres-Prävalenz, prognostiziert									
2,40 %	30.008	30.728	31.466	32.221	32.994	33.786	34.597	35.427	36.277	37.148
Quelle: eigene Berechnung										
Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2012 - 2017) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2017}}{\text{Inzidenz 2012}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.855}{6.816}} - 1 = 0,11 \%$										
Jährliche Steigerungsrate 5-Jahres-Prävalenz (2012 - 2017) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2017}}{\text{Prävalenz 2012}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.457}{19.067}} - 1 = 1,42 \%$										
Jährliche Steigerungsrate 10-Jahres-Prävalenz (2012 - 2017) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2017}}{\text{Prävalenz 2012}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{29.305}{26.022}} - 1 = 2,40 \%$										

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elotuzumab	2.947	2.590

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.

Vorgehen bei der Bestimmung der Zielpopulation

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

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

Es liegen keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten Daten aus öffentlichen Quellen oder Publikationen vor, die diese spezifische Zielpopulation direkt abbilden. Bisher wurde jedoch in vier Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Multiples Myelom die Größe der Zielpopulation bestimmt, auf welche die oben genannten Anforderungen zutreffen [17-20]. Des Weiteren zeigen die Daten des RKI zur Inzidenz und Prävalenz, dass die Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom insgesamt steigt.

Im Nutzendossier zur Erstbewertung von E-Pd von 2019 wurde der damals letzte G-BA-Beschluss als Grundlage verwendet und eine entsprechende Steigerung der Zielpopulation berechnet. Die Berechnung aus dem damaligen Nutzendossier wurde durch den G-BA-Beschluss angenommen und wird an dieser Stelle für das Jahr 2021 aktualisiert. Da dem G-BA-Beschluss die Daten des RKI von 2014 zugrunde liegen und seitdem die Anzahl der erkrankten Patienten kontinuierlich gestiegen ist, ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von E-Pd ebenfalls angestiegen ist. Diese Steigerung in der Zielpopulation wird im Folgenden anhand der jährlichen Steigerungsrate der 10-Jahres-Prävalenz bestimmt.

Aktueller Beschluss des G-BA

Basierend auf den Beschlüssen zu Pomalidomid (2015-10-01-D-193), Panobinostat (2015-10-01-D-180) und Daratumumab (2017-08-15-D-310) legte der G-BA im Jahr 2016 die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auf ca. 2.300 Patienten fest [17-19]. In den genannten Verfahren berief sich der G-BA auf die Nutzenbewertung des IQWiG zu Pomalidomid vom 23.12.2015 [21].

In der Erstbewertung von E-Pd (2019-10-01-D-490) aus dem Jahr 2019 erhöhte sich die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auf 2.470 bzw. ca. 2.500 [20, 22]. Da es sich hierbei um den aktuellsten Beschluss in diesem Anwendungsgebiet handelt, wird diese Patientenzahl im Folgenden als Berechnungsgrundlage verwendet.

Anstieg der Prävalenz

Bei der Bestimmung der Zielpopulation im ersten Nutzendossier zu E-Pd lagen zum damaligen Zeitpunkt (2019) die Daten des RKI zur Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahr 2014 vor. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, beziehen sich die aktuellen Angaben des RKI auf das Jahr 2017. Seit 2009 ist eine kontinuierliche Steigerung der Inzidenz und der Prävalenz zu verzeichnen, sodass davon auszugehen ist, dass auch die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gestiegen ist.

Da es sich bei der Zielpopulation von E-Pd um Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien handelt, ist für die Herleitung insbesondere der Anstieg der Prävalenz von Bedeutung. Da es sich beim Multiplen Myelom um eine unheilbare Erkrankung handelt, bei der die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40 - 82 % liegt, ist hier die Betrachtung der 10-Jahres-Prävalenz sinnvoll [1].

Zur Berechnung der jährlichen Steigerungsrate wurde zum einen ein möglichst langer Zeitraum (2012 – 2017) gewählt, zum anderen erfolgte eine Einschränkung auf diesen 5-Jahres-Zeitraum, um auch die Therapiefortschritte im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Aufgrund der in den letzten Jahren eingeführten, zahlreichen neuen Behandlungsmöglichkeiten im Anwendungsgebiet wird es nicht als sinnvoll erachtet, die Prävalenz vor dem Jahr 2012 weiterhin zu berücksichtigen. Aktuellste Zahlen liegen für das Jahr 2017 vor, sodass eine Betrachtung nach 2017 nicht möglich ist. Wie bereits im vorherigen Abschnitt dargestellt, ist in dem Zeitraum von 2012 - 2017 eine Steigerung der 10-Jahres-Prävalenz zu beobachten, aus der sich eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 2,40 % berechnen lässt:

Jährliche Steigerungsrate der 10-Jahres-Prävalenz (2012 - 2017)

$$= \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2017}}{\text{Prävalenz 2012}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{29.305}{26.022}} - 1 = 1,0240 - 1 = 2,40 \%$$

Diese Steigerung in der Prävalenz lässt sich auf die Zielpopulation von E-Pd übertragen, da ein Anstieg der 10-Jahres-Prävalenz auch ein Hinweis auf eine erhöhte Anzahl an Patienten in den höheren Therapielinien darstellt. Diese Annahme ist mit Unsicherheiten behaftet, die sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen kann. Die in den letzten Jahren neu eingeführten Behandlungsoptionen könnten dazu führen, dass das Gesamtüberleben der Patienten verlängert wird und insgesamt mehr Patienten in den höheren Therapielinien behandelt werden. Für die Behandlung des Multiplen Myeloms könnte die aktuelle Entwicklung aber auch bedeuten, dass dieses Therapieregime erst später eingesetzt wird und somit die Größe der Zielpopulation abnimmt. Da diese Unsicherheiten in beide Richtungen

bestehen, wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Steigerungsrate von 2,40 % einen adäquaten Mittelwert abbildet.

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2021

Bei der Herleitung der GKV-Patienten in dem oben genannten Pomalidomid-Verfahren sind neben der Prävalenz noch weitere Faktoren eingegangen wie beispielsweise der Anteil des Multiplen Myeloms an der Diagnosegruppe ICD-10-C90, der Anteil der Patienten mit nicht-behandlungsbedürftigem *smouldering* Multiplen Myelom und der Anteil der Patienten, die nicht mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor vorbehandelt wurden. Da es sich bei der Hochrechnung der vom G-BA festgelegten Patientenzahl um eine näherungsweise Schätzung handelt, werden die einzelnen Einflussgrößen, die bei der Herleitung der Gesamtpopulation eine Rolle spielen, nicht vertieft diskutiert. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Größenordnung dieser Einflussfaktoren seit 2019 nicht wesentlich geändert hat und somit deren Einfluss auf die Gesamtzahl konstant bleibt. Des Weiteren wird zur Berechnung des Anstiegs der Zielpopulation ein Zeitraum von 2 Jahren zugrunde gelegt, da der letzte Beschluss des G-BA sich auf das Jahr 2019 bezieht.

Die Anwendung der Steigerungsrate von 2,40 % auf die vom G-BA festgelegte Anzahl an GKV-Patienten wirkt sich wie folgt aus:

$$2.470 * 1,0240^2 = \mathbf{2.590}$$

Bei der Übertragung der jährlichen Steigerungsrate der Prävalenz auf die Anzahl der vom G-BA festgelegten GKV-Patienten, ergibt sich daraus eine Anzahl von 2.590 GKV-Patienten. Wie oben bereits beschrieben, ist diese Berechnung mit einigen Unsicherheiten behaftet, liefert aber dennoch eine realistische Abschätzung bezüglich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von E-Pd.

Bestimmung der Zielpopulation für 2021

Nach der Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes lebten 83.365.000 Menschen im Jahr 2020 in der Bundesrepublik Deutschland [23]. Die Anzahl der GKV-Versicherten lag 2020 bei 73.274.000 [24]. Daraus berechnet sich ein Anteil an GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung von 87,9 %. Wenn die Anzahl der GKV-Patienten bei 2.590 liegt, liegt somit die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt bei 2.947 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elotuzumab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	beträchtlich	2.590

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Zur Beschreibung der epidemiologischen Kennzahlen und Prognosen für Deutschland wird die aktuelle Publikation des Robert Koch Instituts (RKI) von 2020 herangezogen [5]. Die detaillierten Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz für den aktuell verfügbaren Zeitraum von 2009 - 2016 werden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI entnommen [9-12, 15, 16]. Diese wurden auf den Internet-Seiten des RKI und des Zentrums für Krebsregisterdaten recherchiert [5, 9-12].

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt anhand der aktuellen Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet und den RKI-Daten [9-12, 15, 16].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia - Multiples Myelom. [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
2. Sturm I (2012): Plasmazellneoplasien. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt Hämatologie Onkologie 2 Auflage. München: Elsevier GmbH; 473-94.
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. (2017): Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 28(suppl_4):iv52-iv61.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2019): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision German Modification). ICD-10-GM Version 2019 mit Aktualisierung vom 01.11.2019. [Zugriff: 07.11.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/index.htm>.
5. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2020): Krebs in Deutschland 2015/2016. Berlin: [Zugriff: 07.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.

6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. (2014): International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*; 15(12):e538-48.
7. Rajkumar SV (2016): Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*; 36:e418-e23.
8. Engelhardt M, Graziani G, Javorniczky R, Neubauer J, Köhler M, Herget GW, et al. (2018): Therapie des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms. *Der Onkologe*; 24(8):613-24.
9. Robert Koch-Institut (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 5-Jahres-Prävalenz 2009 - 2017, Fallzahlen. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
10. Robert Koch-Institut (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 5-Jahres-Prävalenz 2009 - 2017, Rohe Rate. [Zugriff: 22.6.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
11. Robert Koch-Institut (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; Inzidenz 2009 - 2017, Fallzahlen. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
12. Robert Koch-Institut (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; Inzidenz 2009 - 2017, Rohe Rate. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A18-66. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A20-15. [Zugriff: 08.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3534/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-522.pdf.
15. Robert Koch-Institut (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 10-Jahres-Prävalenz 2009 - 2017, Fallzahlen. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
16. Robert Koch-Institut (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 10-Jahres-Prävalenz 2009 - 2017, Rohe Rate. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A15-42. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum 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). [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf.
23. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2021): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Variante Bevölkerungsprognose. [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=16078643&p_sprache=D&p_help=4&p_indnr=716&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
24. Bundesministerium für Gesundheit (2021): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Zyklus 1 & 2: An Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	2	4
		Ab Zyklus 3: An Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	11	1
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		An Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason ¹⁾ (Dexamethason TAD®) Tablette		An Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An Tag 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	4 - 8	4
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	4 - 8	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklus 1 – 4: An den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28-Tage-Zyklus	4	12
		Ab Zyklus 5: An den Tagen 1 – 4 eines 28-Tage-Zyklus	9	4
Pomalidomid + Dexamethason				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklus 1 & 2: An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	2	4
		Ab Zyklus 3: An Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	11	2
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklus 1 – 12: An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus	12	6
		Ab Zyklus 13: An den Tagen 1, 2, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus	1	4
		An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4
Carfilzomib + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus	13	6
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus	13	8
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	28-Tage-Zyklus Erstes Behandlungsjahr Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	23	1
		Folgejahre 1x alle 4 Wochen	13	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		<i>Erstes Behandlungsjahr</i> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	23	4
		<i>Folgejahre</i> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<i>Erstes Behandlungsjahr</i> 21-Tage-Zyklus Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen 28-Tage-Zyklus Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	21	1
		<i>Folgejahre</i> 1x alle 4 Wochen	13	1
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹⁾ Dexamethason 8 mg intravenös ist Teil der Prämedikation wie in in Tabelle 3-12 dargestellt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ist nach Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Für eine 28-Tage-Zyklus ergeben sich nach dieser Methodik 13 Zyklen pro Jahr. Dies entspricht der Methodik des G-BA in aktuellen Beschlüssen [1].

Dosierungsschema von Dexamethason: Angaben zu Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch bzw. Dosierungsschema von Dexamethason richten sich bei den Kombinationstherapien jeweils nach der Fachinformation des primär genannten Kombinationspartners (im Folgenden sind dies: Elotuzumab, Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, Daratumumab [2-7]). Da die Fachinformationen von Dexamethason die nachfolgenden Kombinationstherapien nicht abbilden, werden die dortigen Angaben nicht herangezogen [8]. Dieses Vorgehen folgt u.a. dem Verfahren zu Pomalidomid (2015-10-01-D-193) [9].

Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben [2].

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation zu Elotuzumab [2]. Dementsprechend richten sich sowohl die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Empliciti®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden [2]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Zyklus	Zyklus 1 & 2 (28-tägig)				Zyklus 3+ (28-tägig)			
Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22
Prämedikation	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg) intravenös	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) oral	Tag 1 - 21				Tag 1 - 21			
Dexamethason (mg) intravenös¹⁾	8	8	8	8	8			
Dexamethason (mg) oral ≤ 75 Jahre	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexamethason (mg) oral > 75 Jahre	8	8	8	8	8	20	20	20
Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22

Quelle: Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) [2]

¹⁾ Dexamethason 8 mg intravenös ist Teil der Prämedikation

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-12 wird Elotuzumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in den ersten beiden Zyklen verabreicht. Ab dem 3. Zyklus erfolgt die Gabe lediglich an Tag 1 eines Zyklus in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht. Folglich ergeben sich insgesamt 19 Behandlungstage im ersten Therapiejahr. In den Folgejahren errechnen sich 13 Behandlungstage.

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral für Patienten ≤ 75 Jahre und in einer Dosierung von 8 mg oral für Patienten > 75 Jahre an den Tagen gegeben, an denen Elotuzumab verabreicht wird. Die Gabe erfolgt somit, wie oben beschrieben, im ersten Therapiejahr an 19 Behandlungstagen und in den Folgejahren an 13 Behandlungstagen. Ab dem 3. Zyklus wird Dexamethason an den Tagen 8, 15 und 22, an denen in diesen Zyklen keine Elotuzumab-Gabe erfolgt, in einer Dosierung von 40 mg oral für Patienten ≤ 75 Jahre und für Patienten > 75 Jahre in einer Dosierung von 20 mg oral gegeben. Hieraus folgen im ersten Jahr weitere 33 Behandlungstage und in den Folgejahren weitere 39 Behandlungstage für Dexamethason. Insgesamt ergeben sich für Dexamethason sowohl im ersten als auch im zweiten Jahr 52 Behandlungstage. Die intravenöse Gabe von Dexamethason 8 mg ist Teil der in Tabelle 3-12 dargestellten Prämedikation und wird separat als zusätzliche GKV Leistung dargestellt, siehe Abschnitt 3.3.4.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tage-Zyklen für zunächst 4 Behandlungszyklen. Hierbei wird Bortezomib als intravenöse oder subkutane Injektion mit einer empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet. Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht. Laut Fachinformation kann die Anwendung von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason auf maximal 8 Zyklen ausgeweitet werden: *„Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten“* [3]. Die Therapiedauer ist folglich begrenzt.

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

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

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

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

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

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

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

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

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben [2].

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation zu Elotuzumab [2]. Dementsprechend richtet sich die Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Elotuzumab sowie von Lenalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Empliciti®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden [2]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Zyklus	Zyklus 1 & 2 (28-tägig)				Zyklus 3+ (28-tägig)			
Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22
Prämedikation	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) intravenös	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) oral	Tag 1 - 21				Tag 1 - 21			
Dexamethason (mg) oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Zyklustag	1	8	15	22	1	8	15	22
Quelle: Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) [2]								

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

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Tagen gegeben, an welchen Elotuzumab verabreicht wird. Die Gabe erfolgt somit, wie oben beschrieben, im ersten Therapiejahr an 30,1 Behandlungstagen und in den Folgejahren an 26,1 Behandlungstagen. Ab dem 3. Zyklus wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg oral auch an den Tagen 8 und 22, an denen in diesen Zyklen keine Elotuzumab-Gabe erfolgt, gegeben. Hieraus folgen im ersten Behandlungsjahr weitere 22 Behandlungstage und in den Folgejahren weitere 26 Behandlungstage. Insgesamt ergeben sich für Dexamethason 52 Behandlungstage pro Jahr.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation zu Carfilzomib [6]. Dementsprechend richten sich die Dauer der Anwendung und das Dosierungsschema von Carfilzomib sowie von Lenalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Kyprolis®.

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

Tabelle 3-14: Dosierungsschema von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

	Zyklus 1										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tag 23-28
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg täglich									-	-
	Zyklen 2-12										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tag 23-28
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg täglich									-	-
	Ab Zyklus 13										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tag 23-28
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg täglich									-	-

Quelle: Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) [6]

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-14 wird Carfilzomib intravenös jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) verabreicht. Es folgt eine 12-tägige Pause (Tage 17 bis 28). Die körperoberflächenabhängige Anfangsdosis von 20 mg/m² wird im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 2 angewendet. Wird diese Dosis toleriert, erfolgt eine Erhöhung der Dosis auf 27 mg/m² ab Tag 8. Ab dem 13. Zyklus entfällt die Gabe von Carfilzomib an den Tagen 8 und 9. Hieraus ergeben sich im ersten Therapiejahr 2 Behandlungstage mit 20 mg/m² und 74 Behandlungstage mit 27 mg/m². In allen Folgejahren ergeben sich 52 Behandlungstage mit 27 mg/m².

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

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Die Dauer der Anwendung von Carfilzomib und Dexamethason richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Carfilzomib[6].

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

Carfilzomib wird intravenös jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) verabreicht. Es folgt eine 12-tägige Pause (Tage 17 bis 28). Die körperoberflächenabhängige Anfangsdosis von 20 mg/m² wird im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 2 angewendet. Wird diese Dosis toleriert, erfolgt eine Erhöhung der Dosis auf 56 mg/m² ab Tag 8. Hieraus ergeben sich im ersten Therapiejahr 2 Behandlungstage mit 20 mg/m² und 76 Behandlungstage mit 56 mg/m². In allen Folgejahren ergeben sich 78 Behandlungstage mit 56 mg/m².

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation zu Daratumumab [7]. Dementsprechend richten sich die Dauer der Anwendung und das Dosierungsschema von Daratumumab sowie von Lenalidomid und Dexamethason nach der Fachinformation von Darzalex®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgeführt werden [7]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen pro Jahr.

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

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

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation zu Daratumumab [7]. Dementsprechend richten sich die Dauer der Anwendung und das Dosierungsschema von Daratumumab sowie von Bortezomib und Dexamethason nach der Fachinformation von Darzalex®.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tage-Zyklen und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgeführt werden [7]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

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

Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion mit einer empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 3-Wochen-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen angewendet. Hieraus ergeben sich insgesamt 32 Behandlungstage.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason			
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Zyklus 1 & 2: An Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		Ab Zyklus 3: An Tag 1 eines 28- Tage-Zyklus	<u>Folgejahre:</u> 13
Dexamethason ^b (Dexamethason TAD®) Tablette		An Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
		An Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib + Dexamethason			
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An Tag 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	16 – 32
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	32 - 64
Lenalidomid + Dexamethason			
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Zyklus 1 – 4: An den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28-Tage-Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84
		Ab Zyklus 5: An den Tagen 1 - 4 eines 28-Tage-Zyklus	<u>Folgejahre:</u> 52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Pomalidomid + Dexamethason			
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus	52
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason			
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklus 1 & 2: An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30
		Ab Zyklus 3: An Tag 1 und 15 eines 28-Tage Zyklus	<u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus	52
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Zyklus 1 – 12: An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28- Tage-Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76
		Ab Zyklus 13: An den Tagen 1, 2, 15 und 16 eines 28-Tage- Zyklus	<u>Folgejahre:</u> 52
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus	52

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Carfilzomib + Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28- Tage-Zyklus	78
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus	104
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason			
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	28-Tage-Zyklus <i>Erstes Behandlungsjahr</i> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <i>Folgejahre</i> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		An den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus (abzgl. der Überschneidungen mit der Prämedikation)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29 <u>Folgejahre:</u> 39

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason			
Daratumumab (Darzalex [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<i>Erstes Behandlungsjahr</i> 21-Tage-Zyklus Woche 1 – 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21
Bortezomib (Bortezomib HEXAL [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		28-Tage-Zyklus Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	<u>Folgejahre:</u> 13
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette		An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage- Zyklus	32
		An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus (abzgl. der Überschneidungen mit der Prämedikation)	53
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Die Behandlungstage werden auf eine Dezimalstelle kaufmännisch gerundet.</p> <p>b: Dexamethason 8 mg intravenös ist Teil der Prämedikation</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegan-gene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13	Zyklus 1 & 2: 770 mg (10 mg/kg KG * 77 kg) Ab Zyklus 3: 1540 mg (20 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 6.160 mg (\cong 16 Durchstechflaschen à 400 mg) ^b Ab Zyklus 3: 16.940 mg (\cong 44 Durchstechflaschen à 400 mg) ^b <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg (\cong 52 Durchstechflaschen à 400 mg) ^b
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		273	4 mg	1.092 mg (\cong 273 Hartkapseln à 4 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		52		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten \leq 75 Jahre:</i> 532 mg (\cong 9,5 Tabletten à 40 mg und 19 Tabletten à 8 mg) 1.320 mg (\cong 33 Tabletten à 40 mg) <i>Patienten $>$ 75 Jahre:</i> 152 mg (\cong 19 Tabletten à 8 mg) 660 mg (\cong 16,5 Tabletten à 40 mg) <u>Folgejahre:</u> <i>Patienten \leq 75 Jahre:</i> 364 mg (\cong 6,5 Tabletten à 40 mg und 13 <i>Patienten $>$ 75 Jahre:</i> 104 mg (\cong 13 Tabletten à 8 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
				Tabletten à 8 mg 1.560 mg 780 mg (\cong 39 Tabletten à 40 mg) (\cong 19,5 Tabletten à 40 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	16 – 32	2,47 mg (1,3 mg/m ² KOF * 1,9 m ²) für 4 bis 8 Zyklen	39,52 mg - 79,04 mg (\cong 16 - 32 Durchstechflaschen à 2,5 mg) ^b
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		32 - 64	20 mg für 4 bis 8 Zyklen	640 mg - 1.280 mg (\cong 32 Tabletten à 20 mg – 32 Tabletten à 40 mg)
Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	273	25 mg	6.825 mg (\cong 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84 <u>Folgejahre:</u> 52	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.360 mg (\cong 84 Tabletten à 40 mg) <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg (\cong 52 Tabletten à 40 mg)
Pomalidomid + Dexamethason				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei	273	4 mg	1.092 mg (\cong 273 Hartkapseln à 4 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		52	40 mg	2.080 mg (\cong 52 Tabletten à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
	vorangegangene Therapien erhalten haben			
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	770 mg (10 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.100 mg (± 60 Durchstechflaschen à 400 mg) ^b <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg (± 52 Durchstechflaschen à 400 mg) ^b
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		273	25 mg	6.825 mg (± 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		52	28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 840 mg (± 15 Tabletten à 40 mg und 30 Tabletten à 8 mg) 880 mg (± 22 Tabletten à 40 mg) <u>Folgejahre:</u> 728 mg (± 13 Tabletten à 40 mg und 26 Tabletten à 8 mg) 1.040 mg (± 26 Tabletten à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76	38 mg (20 mg/m ² KOF * 1,9 m ²)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg (≙ jeweils 2 Durchstechflaschen à 30 mg und 10 mg) ^b
		<u>Folgejahre:</u> 52	<i>Ab Tag 8:</i> 51,3 mg (27 mg/m ² KOF * 1,9 m ²)	<i>Ab Tag 8:</i> 3.796,2 mg (≙ 74 Durchstechflaschen à 60 mg) ^b
				<u>Folgejahre:</u> 2.667,6 mg (≙ 52 Durchstechflaschen à 60 mg) ^b
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		273	25 mg	6.825 mg (≙ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		52	40 mg	2.080 mg (≙ 52 Tabletten à 40 mg)
Carfilzomib + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	78	38 mg (20 mg/m ² KOF * 1,9 m ²)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg (≙ jeweils 2 Durchstechflaschen à 30 mg und 10 mg) ^b
			<i>Ab Tag 8:</i> 106,4 mg (56 mg/m ² KOF * 1,9 m ²)	<i>Ab Tag 8:</i> 8.086,4 mg (≙ jeweils 76 Durchstechflaschen à 60 mg und 30 mg zzgl. 152 Durchstechflaschen à 10 mg) ^b
Dexamethason		104	20 mg	2.080 mg (≙ 52 Tabletten à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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 TAD [®]) Tablette				
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.336 mg (≅ 69 Durchstechflaschen à 400 mg und 23 Durchstechflaschen à 100 mg) ^b
<u>Folgejahre:</u> 13		<u>Folgejahre:</u> 16.016 mg (≅ 39 Durchstechflaschen à 400 mg und 13 Durchstechflaschen à 100 mg) ^b		
Lenalidomid (Revlimid [®]) Hartkapsel		273	25 mg	6.825 mg (≅ 273 Hartkapseln à 25 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.160 mg (≅ 29 Tabletten à 40 mg)
		<u>Folgejahre:</u> 39		<u>Folgejahre:</u> 1.560 mg (≅ 39 Tabletten à 40 mg)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-16 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [2-7]. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination,

die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der ABDA-Datenbank (Stand: 15.06.2021) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichts oder der Körperoberfläche erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt [10]. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wird gemäß der Formel von Du Bois & Du Bois [11] eine durchschnittliche KOF von 1,9 m² berechnet:

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

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [8, 12].

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

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

Demnach wird Elotuzumab mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes und die damit benötigte Anzahl an Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Gemäß den Angaben der Fachinformation von Empliciti[®] wird für Elotuzumab in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht in den ersten beiden Zyklen der Therapie empfohlen. Ab dem dritten Zyklus wird die Dosis auf 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Dies entspricht 770 mg bzw. 1.540 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 6.160 mg (entspricht 16 Durchstechflaschen Empliciti[®] à 400 mg) in den ersten beiden Zyklen.¹ Ab dem dritten Zyklus im ersten Behandlungsjahr beträgt der Durchschnittsverbrauch 16.940 mg

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

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

(entspricht 44 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg).² In den Folgejahren ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.020 mg (entspricht 52 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg).³

Empliciti® ist in zwei Dosierungen auf dem Markt verfügbar: Je eine Durchstechflasche mit 300 mg und 400 mg. Da laut Fachinformation die Durchstechflasche nach der Zubereitung unverzüglich verwendet werden sollte und die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung höchstens für 24 Stunden belegt ist, wird Verwurf berücksichtigt. Um den Verwurf – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der jeweiligen Auswahl – möglichst gering zu halten, wird für die Berechnungen des Verbrauchs die Durchstechflasche mit 400 mg verwendet. Folglich werden bspw. 2 Durchstechflaschen pro Behandlungstag und Patient bei einem Verbrauch von 770 mg benötigt. Die in Tabelle 3-16 vorgenommene Berechnung folgt somit der Spruchpraxis des G-BA, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [8, 12].

Die empfohlene Dosis Pomalidomid beträgt laut Fachinformation von Empliciti® 4 mg oral einmal täglich je Behandlungstag [2]. Bei einer Gabe an 273 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.092 mg sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren.⁴ Dies entspricht 273 Hartkapseln Imnovid® à 4 mg pro Jahr.⁵

Bei der Berechnung des Verbrauchs von Dexamethason ist zu berücksichtigen, dass eine Teilbarkeit der 40 mg Dexamethason-Tabletten vorliegt. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – bevorzugt in Ansatz gebracht werden [13].

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

- *Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr*
Patienten ≤ 75 Jahre: 532 mg (entspricht jeweils 9,5 Tabletten à 40 mg und 19 Tabletten à 8 mg)
Patienten > 75 Jahre: 152 mg (entspricht 19 Tabletten à 8 mg)
- *Durchschnittsverbrauch in den Folgejahren*

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

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

³ 13 Behandlungstage * 1540 mg (20 mg/kg KG * 77 kg) = 20.020 mg

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

⁴ 4 mg * 273 Behandlungstage = 1.092 mg

Die nachfolgenden Berechnungen dieser Art folgen dem obigen Schema.

⁵ 1.092 mg / 4 mg pro Hartkapsel = 273 Hartkapseln

Die nachfolgenden Berechnungen dieser Art folgen dem obigen Schema.

Patienten \leq 75 Jahre: 364 mg (entspricht jeweils 6,5 Tabletten à 40 mg und 13 Tabletten à 8 mg)

Patienten $>$ 75 Jahre: 104 mg (entspricht 13 Tabletten à 8 mg)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. Die empfohlene Dosis beträgt 1,3 mg/m² Körperoberfläche. Dies entspricht 2,47 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für 4 bis 8 Zyklen von 39,52 mg bis 79,04 mg.⁶ Dies entspricht 16 bis 32 Durchstechflaschen Bortezomib HEXAL[®] à 2,5 mg.

Die empfohlene Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib beträgt 20 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Hieraus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für 4 bis 8 Zyklen (16 - 32 Behandlungstage) von 640 mg bis 1.280 mg. Dies entspricht 32 Tabletten à 20 mg bis 32 Tabletten à 40 mg. Für die obere Verbrauchsspanne werden aufgrund der Teilbarkeit – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – die 40 mg-Tabletten in Ansatz gebracht. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason verwendet werden [13].

⁶ 16 - 32 Behandlungstage * 2,47 mg (1,3 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 39,52 mg – 79,04 mg
1 Durchstechflasche à 2,5 mg pro Behandlungstag * 16 - 32 Behandlungstage = 16 - 32 Durchstechflaschen

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

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

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

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

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

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

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Elotuzumab entnommen [2].

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

⁷ 30 Behandlungstage * 770 mg (10 mg/kg KG * 77 kg) = 23.100 mg

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

⁸ 26 Behandlungstage * 770 mg (10 mg/kg KG * 77 kg) = 20.020 mg

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

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

Bei der Berechnung des Verbrauchs von Dexamethason ist zu berücksichtigen, dass eine Teilbarkeit der 40 mg Dexamethason-Tabletten vorliegt. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – bevorzugt in Ansatz gebracht werden [13].

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an zwei Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht. Hieraus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 840 mg im ersten Behandlungsjahr und 728 mg in den Folgejahren. Dies entspricht jeweils 15 bzw. 13 Tabletten à 40 mg und 30 bzw. 26 Tabletten à 8 mg. Zusätzlich werden ab dem 3. Zyklus an zwei weiteren Tagen pro Zyklus 40 mg Dexamethason oral gegeben. Der Durchschnittsverbrauch beträgt 880 mg im ersten Behandlungsjahr und 1.0440mg in den Folgejahren. Dies entspricht 22 bzw. 26 Tabletten à 40 mg.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Carfilzomib entnommen [6].

Die Behandlung mit Carfilzomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse Injektion. Die empfohlene Initialdosis beträgt 20 mg/m² Körperoberfläche. Ab Tag 8 wird die Dosierung auf 27 mg/m² Körperoberfläche erhöht. Dies entspricht einem Verbrauch von 38 mg bzw. 51,3 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich in der initialen Therapiephase ein Durchschnittsverbrauch von 76 mg (entspricht jeweils 2 Durchstechflaschen Kyprolis® à 30 mg und 10 mg).⁹ Ab Tag 8 beträgt der Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr 3.796,2 mg (entspricht 74 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg).¹⁰ In den Folgejahren errechnet sich ein Durchschnittsverbrauch von 2.667,6 mg (entspricht 52 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg).¹¹

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

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

⁹ 2 Behandlungstage * 38 mg (20 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 76 mg

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

¹⁰ 74 Behandlungstage * 51,3 mg (27 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 3.796,2 mg

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

¹¹ 52 Behandlungstage * 51,3 mg (27 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 2.667,6 mg

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Carfilzomib und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Carfilzomib entnommen [6].

Die Behandlung mit Carfilzomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse Injektion. Die empfohlene Initialdosis beträgt 20 mg/m² Körperoberfläche. Ab Tag 8 wird die Dosierung auf 56 mg/m² Körperoberfläche erhöht. Dies entspricht einem Verbrauch von 38 mg bzw. 106,4 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich in der initialen Therapiephase ein Durchschnittsverbrauch von 76 mg (entspricht jeweils 2 Durchstechflaschen Kyprolis[®] à 30 mg und 10 mg).¹² Ab Tag 8 beträgt der Durchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr 8.086,4 mg (entspricht jeweils 76 Durchstechflaschen Kyprolis[®] à 60 mg und 30 mg zzgl. 152 Durchstechflaschen Kyprolis[®] à 10 mg).¹³ Im zweiten Behandlungsjahr errechnet sich ein Durchschnittsverbrauch von 8.299,2 mg (entspricht jeweils 78 Durchstechflaschen Kyprolis[®] à 60 mg und 30 mg zzgl. 156,4 Durchstechflaschen Kyprolis[®] à 10 mg).¹⁴

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Daratumumab entnommen [7].

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

¹² 2 Behandlungstage * 38 mg (20 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 76 mg

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

¹³ 76 Behandlungstage * 106,4 mg (27 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 8.086,4 mg

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

¹⁴ 78 Behandlungstage * 106,4 mg (27 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 8.299,2 mg

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

¹⁵ 23 Behandlungstage * 1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg) = 28.336 mg

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

16.016 mg (entspricht 39 Durchstechflaschen Darzalex[®] à 400 mg und 13 Durchstechflaschen Darzalex[®] à 100 mg).¹⁶

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

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason werden jeweils der Fachinformation von Daratumumab entnommen [7].

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

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt körperoberflächenabhängig durch eine intravenöse oder subkutane Injektion. Die empfohlene Dosis beträgt 1,3 mg/m² Körperoberfläche. Dies entspricht 2,47 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für insgesamt 8 Zyklen von 79,04 mg.¹⁹ Dies entspricht 32 Durchstechflaschen Bortezomib HEXAL[®] à 2,5 mg.

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

¹⁶ 13 Behandlungstage * 1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg) = 16.016 mg

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

¹⁷ 21 Behandlungstage * 1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg) = 25.872 mg

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

¹⁸ 13 Behandlungstage * 1.232 mg (16 mg/kg KG * 77 kg) = 16.016 mg

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

¹⁹ 32 Behandlungstage * 2,47 mg (1,3 mg/m² KOF * 1,9 m²) = 79,04 mg

1 Durchstechflasche à 2,5 mg pro Behandlungstag * 32 Behandlungstage = 32 Durchstechflaschen

Folglich ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für insgesamt 8 Zyklen von 1.060 mg. Dies entspricht 26,5 Tabletten à 40 mg. Aufgrund der Teilbarkeit werden – unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit der im Markt befindlichen Präparate – die 40 mg-Tabletten in Ansatz gebracht. Diese können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden, sodass die 40 mg-Tabletten für eine Dosierung von 20 mg Dexamethason verwendet werden [13].

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Elotuzumab (EMPLICITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI® 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.557,64 €	1.470,19 € [1,77 €; 85,68 €]
Pomalidomid (IMNOVID®) Hartkapsel	IMNOVID® 4 mg, 21 Hartkapseln, PZN: 10022793, AVP: 9.061,21 €	8.542,53 € [1,77; 516,91 €]
Bortezomib (BORTEZOMIB HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	BORTEZOMIB HEXAL® 2,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 16358413, AVP: 1.039,39 €	988,82 € [1,77; 48,80 €]
Lenalidomid (REVLIMID®) Hartkapsel	REVLIMID® 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.289,49 €	7.814,89 € [1,77; 472,83 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
Carfilzomib (KYPROLIS [®]) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS [®] 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182843, AVP: 1.277,20 €	1.205,33 € [1,77; 70,10 €]
Carfilzomib (KYPROLIS [®]) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS [®] 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405570, AVP: 644,12 €	607,30 € [1,77; 35,05 €]
Carfilzomib (KYPROLIS [®]) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS [®] 10 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405564, AVP: 222,08 €	208,63 € [1,77; 11,68 €]
Daratumumab (DARZALEX [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX [®] 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564473, AVP: 1.827,29 €	1.825,52 € [1,77 €; 0,00 €]
Daratumumab (DARZALEX [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX [®] 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564467, AVP: 467,46 €	465,69 € [1,77 €; 0,00 €]
Dexamethason (Dexamethason JENAPHARM [®]) Tablette	DEXAMETHASON JENAPHARM 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 1436509, FB: 123,13 €	112,49 € [1,77 €; 8,87 €]
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 20 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721936; FB: 118,61 €	116,84 € [1,77 €; 0,00 € ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 € [1,77 €, 0,00 € ^b]
<p>a: Die Rabatte werden wie folgt angegebenen: [Rabatt nach § 130 SGB V; Rabatt nach § 130a SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 3a und 3b SGB V] ABDA-Artikelstamm: 15.06.2021</p> <p>b: Gemäß dem Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V handelt es sich hierbei um Fertigarzneimittel mit einer solitären Marktstellung; die betreffenden Packungen sind daher abschlagsbefreit.</p>		

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

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-17 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.²⁰ Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.06.2021. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

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

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

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der ABDA-Datenbank gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-17 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

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

Es ist zu berücksichtigen, dass bei den Präparaten Dexamethason TAD[®] 20 mg und Dexamethason TAD[®] 40 mg kein Generikaabschlag i.H.v. 10 % in Ansatz gebracht wird. Gemäß dem Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V handelt es

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

sich hierbei um Fertigarzneimittel mit einer solitären Marktstellung, da die Wirkstärken 20 mg und 40 mg ausschließlich von einem Anbieter (TAD Pharma) ausgebaut werden [14]. Es sind keine weiteren generischen Präparate mit dieser Wirkstärke auf dem deutschen Markt verfügbar, so dass die betreffenden Packungen keinem Generikawettbewerb unterliegen. Demzufolge sind die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 130a Abs. 3b SGB V für die Berechnung des Generikaabschlags nicht erfüllt und die betreffenden Packungen abschlagsbefreit. Eine Abschlagspflicht wird erst dann begründet, wenn mindestens zwei Anbieter das Arzneimittel in der betreffenden Wirkstärke mit dem patentfreien Wirkstoff Dexamethason in Verkehr bringen. Dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen [8, 15].

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

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch Tabelle 3-16 und den jeweiligen Kosten Tabelle 3-17 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.²¹ Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen, Hartkapseln, (Film-)Tabletten) pro Packung. Ein eventuell entstehender Verwurf wird berücksichtigt.

²¹ Dargestellt ist die ungerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit dieser ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-18: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti [®]) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI [®] 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.557,64 €	1.470,19 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 60 Durchstechflaschen (60 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €
Pomalidomid (Imnovid [®]) Hartkapsel	IMNOVID [®] 4 mg, 21 Hartkapseln, PZN: 10022793, AVP: 9.061,21 €	8.542,53 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	111.052,89 €
Dexamethason Tablette	DEXAMETHASON JENAPHARM [®] 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 1436509, FB: 123,13 €	112,49 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> ≤ 75 Jahre: 19 TAB (0,19 Packungen) <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 13 TAB (0,13 Packungen) > 75 Jahre: 19 TAB (0,19 Packungen) > 75 Jahre: 13 TAB (0,13 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> ≤ 75 Jahre: 21,37 € > 75 Jahre: 21,37 € <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 14,62 € > 75 Jahre: 14,62 €
Dexamethason	Dexamethason TAD [®]	185,99 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
(Dexamethason TAD [®]) Tablette	40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €		<p>≤ 75 Jahre: 42,5 TAB (0,85 Packungen)</p> <p>> 75 Jahre: 16,5 TAB (0,33 Packungen)</p> <p><u>Folgejahre:</u></p> <p>≤ 75 Jahre: 45,5 TAB (0,91 Packungen)</p> <p>> 75 Jahre: 19,5 TAB (0,39 Packungen)</p>	<p>≤ 75 Jahre: 158,09 €</p> <p>> 75 Jahre: 61,38 €</p> <p><u>Folgejahre:</u></p> <p>≤ 75 Jahre: 169,25 €</p> <p>> 75 Jahre: 72,54 €</p>
<i>Summe Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				<i>Patienten ≤ 75 Jahre:</i> 199.443,75 € <i>Patienten >75 Jahre:</i> 199.347,04 €
<i>Summe Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				<i>Patienten ≤ 75 Jahre:</i> 187.686,64 € <i>Patienten >75 Jahre:</i> 187.589,93 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib HEXAL [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Bortezomib HEXAL [®] 2,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 16358413, AVP: 1.039,39 €	988,82 €	16 - 32 Durchstechflaschen (16 - 32 Packungen)	15.821,12 € - 31.642,24 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette Minimum	Dexamethason TAD [®] 20 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721936, FB: 118,61 €	116,84 €	32 Tabletten (1 Packung) ²²	116,84 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette Maximum	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76€	185,99 €	32 Tabletten (1 Packung) ²³	185,99
<i>Summe Bortezomib + Dexamethason</i>				15.937,96 € - 31.828,23 €
Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (Revlimid [®]) Hartkapsel	REVLIMID [®] 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.289,49 €	7.814,89 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	101.593,57 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®])	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965,	185,99 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 84 Tabletten	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312,46 €

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Tablette	FB: 187,76 €		(1,68 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Tabletten (1,04 Packungen)	<u>Folgejahre:</u> 193,43 €
<i>Summe Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				101.906,03 €
<i>Summe Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				101.787,00 €
Pomalidomid + Dexamethason				
Pomalidomid (Imnovid [®]) Hartkapsel	IMNOVID [®] 4 mg, 21 Hartkapseln, PZN: 10022793, AVP: 9.061,21 €	8.542,53 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	111.052,89 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 €	52 Tabletten (1,04 Packungen)	193,43 €
<i>Summe Pomalidomid + Dexamethason</i>				111.246,32€
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti [®]) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EMPLICITI [®] 400 mg, 1 Durchstehflasche, N1, PZN: 11617407, AVP: 1.557,64 €	1.470,19 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 60 Durchstehflaschen (60 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstehflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €
Lenalidomid (Revlimid [®]) Hartkapsel	REVLIMID [®] 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.289,49 €	7.814,89 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	101.593,57 €
Dexamethason Tablette	DEXAMETHASON JENAPHARM [®] 8 mg, 100 Tabletten, N3, PZN: 1436509, FB: 123,13 €	112,49 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 Tabletten (0,3 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 33,75 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
			<u>Folgejahre:</u> 26 Tabletten (0,26 Packungen)	<u>Folgejahre:</u> 29,25 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 37 Tabletten (0,74 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 39 Tabletten (0,78 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 137,63 € <u>Folgejahre:</u> 145,07 €
<i>Summe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				189.976,35 €
<i>Summe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				178.217,77 €
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis [®]) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS [®] 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182843, AVP: 1.277,20 €	1.205,33 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 74 Durchstechflaschen (74 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 89.194,42 € <u>Folgejahre:</u> 62.677,16 €
	KYPROLIS [®] 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405570, AVP: 644,12 €	607,30 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 Durchstechflaschen (2 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.214,60 €
	KYPROLIS [®] 10 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405564, AVP: 222,08 €	208,63 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 Durchstechflaschen (2 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 417,26 €
Lenalidomid (Revlimid [®]) Hartkapsel	REVLIMID [®] 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.289,49 €	7.814,89 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	101.593,57 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 €	52 Tabletten (1,04 Packungen)	193,43 €
<i>Summe Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				192.613,28 €
<i>Summe Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				164.464,16 €
Carfilzomib + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis [®]) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	KYPROLIS [®] 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182843, AVP: 1.277,20 €	1.205,33 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 Durchstechflaschen (76 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 78 Durchstechflaschen (78 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 91.605,08 € <u>Folgejahre:</u> 94.015,74 €
	KYPROLIS [®] 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405570, AVP: 644,12 €	607,30 €	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 78 Durchstechflaschen (78 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 47.369,40 €
	KYPROLIS [®] 10 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12405564, AVP: 222,08 €	208,63 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 154 Durchstechflaschen (154 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 15 Durchstechflaschen (156 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32.129,02 € <u>Folgejahre:</u> 32.546,28 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 €	52 Tabletten (1,04 Packungen)	193,43 €
<i>Summe Carfilzomib + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				171.296,93 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
<i>Summe Carfilzomib + Dexamethason (Folgejahre)</i>				174.124,85 €
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX [®] 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564473, AVP: 1.827,29 €	1.825,52 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 69 Durchstechflaschen (69 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 39 Durchstechflaschen (39 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 125.960,88 € <u>Folgejahre:</u> 71.195,28 €
	DARZALEX [®] 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564467, AVP: 467,46 €	465,69 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 Durchstechflaschen (23 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 13 Durchstechflaschen (13 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10.710,87 € <u>Folgejahre:</u> 6.053,97 €
Lenalidomid (Revlimid [®]) Hartkapsel	REVLIMID [®] 25 mg, 21 Hartkapseln, N1, PZN: 01875284, AVP: 8.289,49 €	7.814,89 €	273 Hartkapseln (13 Packungen)	101.593,57 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29 Tabletten (0,58 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 39 Tabletten (0,78 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 107,87 € <u>Folgejahre:</u> 145,07 €
<i>Summe Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				238.373,19 €
<i>Summe Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (Folgejahre)</i>				178.987,89 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DARZALEX [®] 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564473, AVP: 1.827,29 €	1.825,52 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 63 Durchstechflaschen (63 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 39 Durchstechflaschen (39 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 115.007,76 € <u>Folgejahre:</u> 71.195,28 €
	DARZALEX [®] 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11564467, AVP: 467,46 €	465,69 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 Durchstechflaschen (21 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 13 Durchstechflaschen (13 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 9.779,49 € <u>Folgejahre:</u> 6.053,97 €
Bortezomib (Bortezomib HEXAL [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Bortezomib HEXAL [®] 2,5 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 16358413, AVP: 1.039,39 €	988,82 €	32 Durchstechflaschen (32 Packungen)	31.642,24 € (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965, FB: 187,76 €	185,99 €	26,5 Tabletten (1 Packung) ²⁴	185,99 € (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)
<i>Summe Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (1. Behandlungsjahr)</i>				156.615,48 €
<i>Summe Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Folgejahre)</i>				77.249,25 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
a: Vgl. Tabelle 3-17; b: Vgl. Tabelle 3-18; c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. TAB: Tabletten				

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 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Empliviti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 1 Anwendung je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib + Dexamethason				
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Lenalidomid + Dexamethason				
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Pomalidomid + Dexamethason				
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen) (für 13 Zyklen)	<u>Folgejahre:</u> 26
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Empliciti®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. - 2. Zyklus 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab dem 3. Zyklus 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Carfilzomib + Dexamethason				
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v./oral)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1: 1 Anwendung pro Woche (i.v.) Woche 2 – 8: 1 Anwendung pro Woche (oral) Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen (oral) Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen (oral) <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Folgejahre:</u> 13
		Postmedikation: Dexamethason (oral)	<i>Jeweils am Tag nach der Darzalex®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason				
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v./oral)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1: 1 Anwendung pro Woche (i.v.) Woche 2 – 9: 1 Anwendung pro Woche (oral) Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen (oral) Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen (oral) <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<i>Jeweils vor einer Darzalex®-Infusion:</i>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1 Anwendung pro Woche Woche 10 - 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
i.v.: intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten in Ansatz zu bringen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für

die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Empliciti® ist bei der Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine Prämedikation zu verabreichen, um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen [2]. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 in den Angaben zur Behandlungsdauer ausgeführt, ist in der Fachinformation von Elotuzumab keine maximale Therapiedauer angegeben. Folglich wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Die Patienten sollen vor jeder Empliciti®-Infusion folgende Medikation erhalten:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Empliciti® ist bei der Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Prämedikation zu verabreichen, um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen [2]. Die empfohlene Medikation vor einer Empliciti®-Infusion entspricht hierbei der Prämedikation der Kombinationstherapie von Elotuzumab mit Pomalidomid und Dexamethason (s.o.).

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

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Darzalex[®] ist bei der Anwendung von Daratumumab im Rahmen der Kombinationstherapien mit Lenalidomid bzw. Bortezomib und Dexamethason sowohl eine Prämedikation als auch eine Postmedikation zu verabreichen, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren [7]. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 in den Angaben zur Behandlungsdauer ausgeführt, ist in der Fachinformation von Daratumumab keine maximale Therapiedauer angegeben. Folglich wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Die Patienten sollen vor und nach jeder Darzalex[®]-Infusion folgende Medikation erhalten:

- Prämedikation
 - Dexamethason 20 mg intravenös/oral (oder Äquivalent)
 - Antihistaminikum: Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes Antihistaminikum (hier: Dimetinden intravenös)
 - Paracetamol (650-1000 mg oral)
- Postmedikation (nur für die Kombination Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason)
 - Dexamethason 20 mg oral (oder Äquivalent)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation: Dexamethason 8 mg (i.v.)	1,76 €
Prämedikation: Dexamethason 4 mg (i.v.) ¹⁾	2,40 €
Prämedikation/Postmedikation: Dexamethason 20 mg (oral)	2,34 €
Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	2,99 €
Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	1,98 €
Prämedikation: Paracetamol (oral)	0,21 €
i.v.: intravenös	
¹⁾ 5 Ampullen à 4 mg Dexamethason sind notwendig um die geforderte Wirkstärke von 20 mg für Dexamethason (intravenös) zu erhalten.	

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

Tabelle 3-21: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prä- und Postmedikation

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^b
Dexamethason (oral)	20 mg	Dexamethason TAD® 20 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721936; FB: 118,61 €	116,84 € [1,77 €; 0,00 € c]	1 Tablette à 20 mg	2,34 €
Dexamethason (intravenös)	8 mg	DEXA 8 mg inject Jenapharm®, 10 Ampullen, N3, PZN: 08704404, FB: 20,11 €	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1 Ampulle à 8 mg	1,76 €
	20 mg	Dexahexal® 5 x 4mg/1 ml Inj.- Lösung, PZN: 1276879, FB: 13,98 €	11,98 € [1,77 €; 0,23 €]	5 Ampullen à 4 mg	11,98 €
Dimetinden (intravenös)	7,7 ml (1 ml/10 kg KG)	Histakut® Dimetindenmaleat 1 mg/ml Inj.-Lösung, 5 Ampullen, N1, PZN: 14039916, AVP: 18,62 €	14,93 € [1,77 €; 0,42 €; 1,50 €]	2 Ampullen à 4 mg	5,97 €

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^b
Cimetidin (intravenös)	385 mg (5 mg/kg KG)	H2 Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp., 10 Ampullen, N2, PZN: 4109633, FB: 21,55 €	19,78 € [1,77; 0,00 €]	2 Ampullen à 200 mg	3,96 €
Paracetamol (oral)	650 mg (500 mg)	Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten, 50 Tabletten, N3, PZN: 08999345, FB: 12,61 €	10,72 € [1,77 €; 0,12 €]	1 Tablette à 500 mg	0,21 €

a: Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Rabatt nach § 130 SGB V; Rabatt nach § 130a SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 3a und 3b SGB V]
ABDA-Artikelstamm: 15.06.2021

b: Dargestellt sind die gerundeten Werte. Die Berechnung der Zusatzkosten in Tabelle 3-22 erfolgt jedoch mit den ungerundeten Werten.

c: Gemäß dem Leitfadens zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V handelt es sich hierbei um Fertigarzneimittel mit einer solitären Marktstellung; die betreffenden Packungen sind daher abschlagsbefreit.

KG: Körpergewicht

Das Vorgehen zur Auswahl der relevanten Packungen für die jeweiligen Arzneimittel der Prä- und Postmedikation der Therapien erfolgt entsprechend der unter 3.3.3.1 beschriebenen Methodik. Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-21 genannten Präparate sind dem ABDA-Artikelstamm entnommen.²⁵ Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.06.2021.

Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Dexamethason

Eine Prämedikation mit Dexamethason ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Elotuzumab in der Fachinformation von Emlipiti[®] gefordert [2]. Dabei ist eine Dosierung von 8 mg Dexamethason in einer intravenösen Darreichungsform angezeigt. Diese Wirkstärke kann mit den im deutschen Markt befindlichen und erstattungsfähigen Packungen abgebildet werden. Wie in

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

Tabelle 3-21 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 8 mg Dexamethason herangezogen. Eine Ampulle à 8 mg verursacht Kosten in Höhe von 1,762 € (17,62 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung ist 1 Ampulle à 8 mg erforderlich. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 1,76 €.

Dimetinden

Gemäß Fachinformation zu Elotuzumab ist zudem eine Prämedikation mit einem H1-Antihistaminikum vorgesehen [2]. Empfohlen wird die Anwendung von Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder eines äquivalenten H1-Antihistaminikums. Da mit den auf dem Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten die vorgegebene Dosierung nicht erreicht werden kann, wird ein äquivalentes H1-Antihistaminikum verwendet. Im vorliegenden Fall ist dies Dimetinden intravenös. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen zu Daratumumab (2017-08-15-D-310) und Osimertinib (2018-07-15-D-369) [16-18].

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 5,97 €.

Ranitidin

Des Weiteren ist eine Prämedikation mit einem H2-Antihistaminikum vorgesehen [2]. Empfohlen wird die Anwendung von Ranitidin 50 mg intravenös oder 150 mg oral. Zum Zeitpunkt der Preisabfrage befindet sich jedoch keine Packung Ranitidin in Vertrieb [20]. Mögliche alternative H2-Antihistaminika nach ATC-Klassifizierung auf dem deutschen Markt sind Cimetidin oder Famotidin. Nach Fachinformation ist nur ein Produkt mit dem Wirkstoff Cimetidin als Prämedikation zur Vermeidung anaphylaktoider Reaktionen indiziert [21]. Demnach ist eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 385 mg (entspricht 2 Ampullen H2-Blocker ratiopharm® à 200 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 3,96 €.

Paracetamol

Gemäß der Fachinformation von Empliciti® wird darüber hinaus eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 - 1.000 mg empfohlen [2]. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und wirtschaftlichste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (2014-10-01-D-135) [22] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt.

Im Rahmen der Kostenberechnung werden demzufolge lediglich rezeptpflichtige Präparate berücksichtigt und OTC-Produkte ausgeschlossen.

Die in der Fachinformation angegebene untere Spanne der Dosierung von 650 mg Paracetamol ist durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar und kann somit durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne eine Dosierung von 500 mg berücksichtigt. Wie in Tabelle 3-21 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg für die Berechnung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen im Beschluss zu Daratumumab [1]. Die Verbrauchsspanne pro Anwendung beträgt 1 bis 2 Tabletten Paracetamol. Dementsprechend ergibt sich eine Kostenspanne pro Anwendung von 0,21 € bis 0,42 € (0,2132 € = 10,72 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason

Dexamethason

Eine Prämedikation mit Dexamethason ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Elotuzumab in der Fachinformation von Empliviti® gefordert [2]. Dabei ist eine Dosierung von 8 mg Dexamethason in einer intravenösen Darreichungsform angezeigt. Diese Wirkstärke kann mit den im deutschen Markt befindlichen und erstattungsfähigen Packungen abgebildet werden. Wie in Tabelle 3-21 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 8 mg Dexamethason herangezogen. Eine Ampulle à 8 mg verursacht Kosten in Höhe von 1,762 € (17,46 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung ist 1 Ampulle à 8 mg erforderlich. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 1,76 €.

Dimetinden

Gemäß Fachinformation zu Elotuzumab ist zudem eine Prämedikation mit einem H1-Antihistaminikum vorgesehen [2]. Empfohlen wird die Anwendung von Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder eines äquivalenten H1-Antihistaminikums. Da mit den auf dem Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten die vorgegebene Dosierung nicht erreicht werden kann, wird ein äquivalentes H1-Antihistaminikum verwendet. Im vorliegenden Fall ist dies Dimetinden intravenös. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen zu Daratumumab (2017-08-15-D-310) und Osimertinib (2018-07-15-D-369) [16-18].

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 5,97 €.

Ranitidin

Des Weiteren ist eine Prämedikation mit einem H2-Antihistaminikum vorgesehen [2]. Empfohlen wird die Anwendung von Ranitidin 50 mg intravenös oder 150 mg oral. Zum

Zeitpunkt der Preisabfrage befindet sich jedoch keine Packung Ranitidin in Vertrieb [20]. Mögliche alternative H₂-Antihistaminika nach ATC-Klassifizierung auf dem deutschen Markt sind Cimetidin oder Famotidin. Nach Fachinformation ist nur ein Produkt mit dem Wirkstoff Cimetidin als Prämedikation zur Vermeidung anaphylaktoider Reaktionen indiziert [21]. Demnach ist eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 385 mg (entspricht 2 Ampullen H₂ BLOCKER-ratiopharm à 200 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 3,96 €.

Paracetamol

Gemäß der Fachinformation von Empliciti[®] wird darüber hinaus eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 - 1.000 mg empfohlen [2]. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und wirtschaftlichste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (2014-10-01-D-135) [22] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Im Rahmen der Kostenberechnung werden demzufolge lediglich rezeptpflichtige Präparate berücksichtigt und OTC-Produkte ausgeschlossen.

Die in der Fachinformation angegebene untere Spanne der Dosierung von 650 mg Paracetamol ist durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar und kann somit durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne eine Dosierung von 500 mg berücksichtigt. Dies entspricht dem Vorgehen im Beschluss zu Daratumumab [1]. Wie in Tabelle 3-21 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg für die Berechnung herangezogen. Die Verbrauchsspanne pro Anwendung beträgt 1 bis 2 Tabletten Paracetamol. Dementsprechend ergibt sich eine Kostenspanne pro Anwendung von 0,21 € bis 0,42 € (0,2132 € = 10,72 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung).

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Dexamethason

Eine Prämedikation mit Dexamethason intravenös oder oral in einer Dosierung von 20 mg ist vor jeder Infusion des Wirkstoffes Daratumumab in der Fachinformation von Darzalex[®] gefordert [7]. Vor der ersten Infusion wird Dexamethason intravenös angewendet. Anschließend kann eine orale Applikation bei den folgenden Infusionen in Betracht gezogen werden. Diese Variante stellt die wirtschaftlichste Alternative dar und wird daher im vorliegenden Fall angesetzt. Für die Kombination Daratumumab + Lenalidomid +

Dexamethason ist außerdem eine Postmedikation mit Dexamethason am Tag nach der Gabe von Darzalex® in einer Dosierung von 20 mg gefordert. Auch hier wird eine orale Gabe als wirtschaftlichste Alternative angesetzt.

Wie in Tabelle 3-21 aufgeführt, wird eine Packung mit 5 Ampullen à 4 mg Dexamethason für die Berechnung der ersten intravenösen Gabe herangezogen. Eine Ampulle à 4 mg verursacht Kosten in Höhe von 2,432 € (2,432 € = 12,16 € pro Packung / 5 Ampullen pro Packung). Pro Anwendung sind 5 Ampullen à 4 mg erforderlich, um die Dosis von 20 mg zu erreichen. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 12,16 €. Ab dem zweiten Behandlungstag wird eine orale Gabe angewendet. Es wird eine N2-Packung mit 50 Tabletten à 20 mg herangezogen. Dementsprechend ergeben sich für eine Anwendung Kosten in Höhe von 2,34 € (2,3368 € = 116,84 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung).

Dimetinden

Gemäß Fachinformation zu Daratumumab ist zudem eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum vorgesehen [7]. Empfohlen wird die Anwendung von Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder eines äquivalenten Antihistaminikums. Da mit den auf dem Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten die vorgegebene Dosierung nicht erreicht werden kann, wird ein äquivalentes Antihistaminikum verwendet. Im vorliegenden Fall ist dies Dimetinden intravenös. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen Beschlüssen zu Daratumumab (2017-08-15-D-310) und Osimertinib (2018-07-15-D-369) [16-18].

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg). Die Kosten pro Anwendung betragen dementsprechend 5,97 €.

Paracetamol

Gemäß der Fachinformation von Darzalex® wird darüber hinaus eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 - 1.000 mg empfohlen [7]. Die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol ist laut Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) bei einer „oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung“ ausgeschlossen. Da es sich im vorliegenden Dossier kostenrechnerisch um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist davon auszugehen, dass die größte und wirtschaftlichste Packung zur Berechnung der Kosten herangezogen und folglich die Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung überschritten wird. In Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib (2014-10-01-D-135) [22] werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Im Rahmen der Kostenberechnung werden demzufolge lediglich rezeptpflichtige Präparate berücksichtigt und OTC-Produkte ausgeschlossen.

Die in der Fachinformation angegebene untere Spanne der Dosierung von 650 mg Paracetamol ist durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Packungen und Wirkstärken nicht abbildbar

und kann somit durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird für die Ermittlung der Kosten der unteren Spanne eine Dosierung von 500 mg berücksichtigt. Wie in Tabelle 3-21 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg für die Berechnung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen im Beschluss zu Daratumumab [1]. Die Verbrauchsspanne pro Anwendung beträgt 1 bis 2 Tabletten Paracetamol. Dementsprechend ergibt sich eine Kostenspanne pro Anwendung von 0,21 € bis 0,42 € (0,2132 € = 10,72 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-22: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason			
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 33,48 € <u>Folgejahre:</u> 22,91 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 113,47 € <u>Folgejahre:</u> 77,64 €
		Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 75,16 € <u>Folgejahre:</u> 51,43 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4,08 € - 8,15 € <u>Folgejahre:</u> 2,79 € - 5,57 €

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

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
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason			
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52,86 € <u>Folgejahre:</u> 45,81 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 179,16 € <u>Folgejahre:</u> 155,27 €
		Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 118,68 € <u>Folgejahre:</u> 102,86 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6,44 € - 12,86 € <u>Folgejahre:</u> 5,57 € - 11,15 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Carfilzomib + Dexamethason			
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason			
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v./oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 63,39 € <u>Folgejahre:</u> 30,38 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 137,36 € <u>Folgejahre:</u> 77,64 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4,93 € - 9,86 <u>Folgejahre:</u> 2,79 € - 5,57 €
		Postmedikation: Dexamethason (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53,75 € <u>Folgejahre:</u> 30,38 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason			
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (i.v./oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 58,72 € <u>Folgejahre:</u> 30,38 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 125,41 € <u>Folgejahre:</u> 77,64 €
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4,50 € - 9,00 € <u>Folgejahre:</u> 2,79 € - 5,57 €
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-

Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen berücksichtigt [8, 12, 23-28].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Art der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Die Kosten werden

der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [29-32].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, letztmalig durch den Schiedsspruch vom 19.01.2018 rückwirkend geändert zum 01.11.2017, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € bzw. 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24).

Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

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

Tabelle 3-24: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

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

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib + Dexamethason					
Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	4 Anwendungen je Zyklus für insgesamt 4 - 8 Zyklen	16 - 32	1.296,00 € - 2.592,00 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
Lenalidomid + Dexamethason					
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
Pomalidomid + Dexamethason					
Pomalidomid (Imnovid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1 & 2: 4 Anwendungen je Zyklus (für 2 Zyklen) Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus (für 11 Zyklen) <u>Folgejahre:</u> 2 Anwendungen je Zyklus (für 13 Zyklen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason					
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6 Anwendungen pro Zyklus <u>Folgejahre:</u> 4 Anwendungen pro Zyklus	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Carfilzomib + Dexamethason					
Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	6 Anwendungen pro Zyklus	78	6.318,00 €
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Daratumumab (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1 Anwendung pro Woche Woche 9 - 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1 Anwendung alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €
Lenalidomid (Revlimid®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	Nicht zutreffend.				

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason					
Elotuzumab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	<u>Erstes</u> <u>Behandlungs-</u> <u>jahr:</u> 88.211,40 €	<u>Erstes</u> <u>Behandlungs-</u> <u>jahr:</u> 226,19 € - 230,26 €	<u>Erstes</u> <u>Behandlungs-</u> <u>jahr:</u> 1.349,00 €	<u>Erstes</u> <u>Behandlungs-</u> <u>jahr:</u> 89.786,59 € - 89.790,66 €
		<u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €	<u>Folgejahre:</u> 154,77 € - 157,55 €	<u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Folgejahre:</u> 77.527,65 € - 77.530,43 €
Pomalidomid		111.052,89 €	-	-	111.052,89 €
Dexamethason		<u>Erstes</u> <u>Behandlungs-</u> <u>jahr:</u> ≤ 75 Jahre: 179,46 € > 75 Jahre: 82,75 € <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 183,87 € > 75 Jahre: 87,16 €	-	-	<u>Erstes</u> <u>Behandlungs-</u> <u>jahr:</u> ≤ 75 Jahre: 179,46 € > 75 Jahre: 82,75 € <u>Folgejahre:</u> ≤ 75 Jahre: 183,87 € > 75 Jahre: 87,16 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Patienten ≤ 75 Jahre 201.018,94 € - 201.023,01 € Patienten > 75 Jahre 200.922,23 € - 200.926,30 € <u>Folgejahre:</u> Patienten ≤ 75 Jahre 188.764,41 € - 188.767,19 € Patienten > 75 Jahre 188.667,70 € - 188.670,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib + Dexamethason					
Bortezomib	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	15.821,12 € - 31.642,24 €	-	1.296,00 € - 2.592,00 €	17.117,12 € - 34.234,24 €
Dexamethason		116,84 € - 185,99 €	-	-	116,84 € - 185,99 €
Gesamt					17.233,96 € - 34.420,23 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Lenalidomid + Dexamethason					
Lenalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	101.593,57 €	-	-	101.593,57 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312,46 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312,46 € <u>Folgejahr:</u> 193,43 €
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.906,03 € <u>Folgejahr:</u> 101.787,00 €
Pomalidomid + Dexamethason					
Pomalidomid	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	111.052,89 €	-	-	111.052,89 €
Dexamethason		193,43 €	-	-	193,43 €
Gesamt					111.246,32 €
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Elotuzumab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 357,14 € - 363,56 € <u>Folgejahre:</u> 309,51 € - 315,09 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.698,54 € - 90.704,96 € <u>Folgejahre:</u> 78.605,39 € - 78.610,97 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Lenalidomid	vorangegangene Therapien erhalten haben	101.593,57 €	-	-	101.593,57 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171,38 € <u>Folgejahre:</u> 174,32 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171,38 € <u>Folgejahre:</u> 174,32 €
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.463,49 € - 192.469,91 € <u>Folgejahre:</u> 180.373,28 € - 180.378,86 €
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason					
Carfilzomib	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.826,28 € <u>Folgejahre:</u> 62.677,16 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 96.982,28 € <u>Folgejahre:</u> 66.889,16 €
Lenalidomid		101.593,57 €	-	-	101.593,57 €
Dexamethason		193,43 €	-	-	193,43 €
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 198.769,28 € <u>Folgejahre:</u> 168.676,16 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carfilzomib + Dexamethason					
Carfilzomib	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.103,50 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.421,50 €
Dexamethason		<u>Folgejahre:</u> 173.931,42 €	-	<u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Folgejahre:</u> 180.249,42 €
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.614,93 € <u>Folgejahre:</u> 180.442,85 €
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Daratumumab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.671,75 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259,43 € - 264,36 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 138.564,18 € - 138.569,11 €
Lenalidomid		<u>Folgejahre:</u> 77.249,25 €	<u>Folgejahre:</u> 141,19 € - 143,97 €	<u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Folgejahre:</u> 78.313,44 € - 78.316,22 €
Dexamethason		101.593,57 €	-	-	101.593,57 €
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 240.265,62 € - 240.270,55 € <u>Folgejahre:</u> 180.052,08 € -

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
					180.054,86 €
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					
Daratumumab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 124.787,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 188,63 € - 193,13 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.491,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 126.466,88 € - 126.471,38 €
		<u>Folgejahre:</u> 77.249,25 €	<u>Folgejahre:</u> 110,81 € - 113,59 €	<u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Folgejahre:</u> 78.283,06 € - 78.285,84 €
Bortezomib		31.642,24 €	-	2.592,00 €	34.234,24 € (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)
Dexamethason		185,99 €	-	-	185,99 € (Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9)
Gesamt					<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 160.887,11 € - 160.891,61 € <u>Folgejahre:</u> 78.283,06 € - 78.285,84 €
Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. Quelle: [33]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an

Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den letzten Jahren wurden neue Therapieoptionen für das Multiple Myelom entwickelt, die die bereits vorhandenen Optionen sowohl bei neu diagnostizierten als auch bei Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplem Myelom erweitern. Außerdem kann bei Patienten mit langer und tiefer Remission, die eine gute Verträglichkeit bezüglich der Zweitlinientherapie gezeigt haben, diese wiederholt werden.

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

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

Patientenpräferenz

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

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

Kontraindikationen

In der Fachinformation von Elotuzumab ist als Kontraindikation „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben [2]. Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit

Elotuzumab erhalten können. Jedoch ist zu beachten, dass die Fachinformation darauf hinweist, dass die Fachinformationen der in Kombination mit Elotuzumab eingesetzten Arzneimittel ebenfalls beachtet werden müssen. Somit kommen nur die Patienten, die für eine Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason geeignet sind, auch für Elotuzumab in Frage.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Elotuzumab in diesem Anwendungsgebiet können bislang nur der Studie ELOQUENT-3 entnommen werden. Rund 18,3 % der Patienten im E-Pd-Arm und 21,8 % der Patienten im Pd-Arm haben die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen (Datenschnitt 02/2021).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit Multiplem Myelom kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Kontext stattfinden. Elotuzumab hat seit 2017 einen NUB-Status (Status 1), der die Verhandlung des Erstattungsbetrags im stationären Kontext erlaubt [34]. Insgesamt betrachtet liegen keine Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet von Elotuzumab vor, so dass es derzeit nicht möglich ist, nach den Versorgungsbereichen ambulant und stationär zu differenzieren.

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

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen und neuen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für E-Pd derzeit nicht möglich. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die Jahrestherapiekosten pro Patienten nicht beeinflussen wird.

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.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen [2-7, 13, 19, 21].

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht, auf Grundlage dessen entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes [10].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der vergleichbaren Therapiealternativen wurden dem ABDA-Artikelstamm (Stand: 15.06.2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ (Änderungsfassung mit Stand 15. Februar 2021) entnommen [29].

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

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

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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. 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 - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_BAnz.pdf.

2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Hexal (2020): Bortezomib HEXAL® 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2007): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Celgene Europe B.V. (2013): IMNOVID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2020 (2) [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Amgen Europe B.V. (2015): Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Janssen-Cilag International NV (2016): DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum 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). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf.
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile&v=4>.
11. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif); 5(5):303-11; discussion 12-3.
12. 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). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf.
13. TAD Pharma GmbH (2016): Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2008): Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rueckabwicklung_generika_abschlag/Leitfaden_Generikaabschlag_5845.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linaclotid. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2659/2014-01-23_AM-RL-XII_Linaclotid_TK_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3646/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_BAnz.pdf.
19. Gebro Pharma GmbH (1981): Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2021): Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ranitidin“: Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln; EMEA/H/A-31/1491. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20210107.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
21. Ratiopharm GmbH (1990): H2Blocker-ratiopharm® 200mg/2 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. [Zugriff: 28.04.2021]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3724/2016-04-21_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Siltuximab. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab.pdf.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
 29. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
 30. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2015): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.gkv->

- [spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf).
31. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2018): 9. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, gültig ab 01.01.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20190101_9.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf.
 32. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2018): Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19.01.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ppp-rae.de/wp-content/uploads/2018/10/1.2_Schiedsstelle-Hilfstaxe_Anlage.pdf.
 33. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2021): Berechnung der Jahrestherapiekosten - Anwendungsgebiet: Rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben.
 34. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2020): Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2020. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2020/Neue_Untersuchungs-und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Prämedikation um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen

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

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

Management von infusionsbedingten Reaktionen

Wenn eine Infusionsreaktion mit einem Grad ≥ 2 während der Empliciti-Verabreichung auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome auf Grad ≤ 1 sollte die Empliciti-Therapie mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min wieder aufgenommen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann, sofern toleriert, sukzessive um 0,5 ml/min alle 30 Minuten erhöht werden bis zu der Infusionsgeschwindigkeit, bei welcher die Reaktion aufgetreten ist. Wenn die Infusionsreaktion nicht erneut auftritt, kann eine weitere Infusionsgeschwindigkeitserhöhung durchgeführt werden (siehe Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27).

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

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

Dosierung bei Anwendung mit Pomalidomid und Dexamethason

Die Länge jedes Behandlungszyklus beträgt 28 Tage (Tabelle 3-26). Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität. Die empfohlene intravenöse Empliciti-Dosierung beträgt 10 mg/kg KG, die in den ersten beiden Behandlungszyklen jede Woche an Tag 1, 8, 15 und 22 des Zyklus verabreicht wird und 20 mg/kg KG an Tag 1 der darauf folgenden Behandlungszyklen. Die empfohlene Dosis Pomalidomid beträgt einmal täglich 4 mg oral an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-tägigen Zyklen und sollte mindestens 2 Stunden nach der Empliciti-Infusion erfolgen, wenn diese am gleichen Tag verabreicht wird.

Dexamethason-Anwendung bei Erwachsenen \leq 75 Jahre und bei Erwachsenen $>$ 75 Jahre

- An Tagen, an welchen Empliciti verabreicht wird, erhalten Patienten \leq 75 Jahre 28 mg Dexamethason oral zwischen 3 und 24 Stunden vor Empliciti und zusätzlich 8 mg intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor Empliciti. Patienten $>$ 75 Jahre erhalten 8 mg Dexamethason oral zwischen 3 und 24 Stunden vor Empliciti und zusätzlich 8 mg intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor Empliciti.
- An Tagen, an welchen Empliciti nicht verabreicht wird (Tag 8, 15 und 22 des Zyklus 3 und allen darauf folgenden Zyklen), wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg oral für Patienten \leq 75 Jahre und 20 mg oral für Patienten $>$ 75 Jahre verabreicht.

Weiterführende Informationen sind den entsprechenden Fachinformationen von Pomalidomid und Dexamethason zu entnehmen.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierungsübersicht von Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Aufchieben einer Dosis, Unterbrechung oder Abbruch

Falls die Dosierung eines Medikaments des Behandlungsregimes aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wurde, kann die Behandlung mit den anderen Medikamenten des

Behandlungsregimes wie geplant fortgeführt werden. Falls jedoch die orale oder intravenöse Gabe von Dexamethason aufgeschoben oder abgebrochen wurde, sollte für die Verabreichung von Empliciti eine klinische Beurteilung herangezogen werden (z.B. Risiko einer Hypersensibilität).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten über 65 Jahre erforderlich. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Empliciti bei Patienten ≥ 85 Jahre sind sehr limitiert. Die Dexamethason-Dosis in Kombination mit Pomalidomid ist altersabhängig. Siehe Dexamethason-Anwendung bei Erwachsenen ≤ 75 Jahre und bei Erwachsenen > 75 Jahre.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10 mg/kg

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss mit einer anfänglichen Infusionsrate von 0,5 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 3-27). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Tabelle 3-27: Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10 mg/kg

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

^a Die Infusion sollte mit dieser Geschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden.

Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss mit einer anfänglichen Infusionsrate von 3 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 3-28). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit bei Patienten für eine 10-mg/kg-Dosierung bereits auf 5 ml/min gesteigert wurde, muss diese bei der ersten Infusion einer 20-mg/kg-Dosierung auf 3 ml/min gesenkt werden.

Tabelle 3-28: Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg

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

^a Die Infusion sollte mit dieser Geschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden.

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**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 Patienten, welche Elotuzumab erhalten haben, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet.

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

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

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

Anwendungsbedingungen der Arzneimittel, welche mit Empliciti verwendet werden

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

Infektionen

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

Zusätzliche primäre Malignitäten (SPMs)

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen***

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

Schwangerschaft

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

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Medikamente müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden. Wenn Empliciti mit Lenalidomid oder Pomalidomid eingesetzt wird, besteht im Zusammenhang mit diesen Substanzen das Risiko einer fetalen Schädigung, einschließlich schwerer lebensbedrohlicher Geburtsfehler. Daher ist es notwendig entsprechende Maßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft zu verhindern, wie Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests. Lenalidomid und Pomalidomid sind im Blut

und Sperma der Patienten, welche mit diesen Medikamenten behandelt werden, nachweisbar. Bitte informieren Sie sich über Empfängnisverhütungsmaßnahmen, Übergang in Spermien und zusätzliche Informationen in der entsprechenden Fachinformation. Patienten, die Empliciti in Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid erhalten, sollten die für Lenalidomid bzw. Pomalidomid vorgeschriebenen Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Berechnung der Dosis

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

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

Rekonstitution der Durchstechflasche

Rekonstituieren Sie jede Empliciti-Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einer Spritze adäquater Größe und Kanüle (18 Gauge oder kleiner), wie in Tabelle 3-29 beschrieben. Während Sie das Wasser für Injektionszwecke einfüllen, kann ein leichter Gegendruck zu spüren sein, was als normal zu betrachten ist.

Tabelle 3-29: Anweisungen zur Rekonstitution

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

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

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

Zubereitung der Infusionslösung

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

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

Entnehmen Sie das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus jeder Durchstechflasche bis zu einem maximalen Volumen von 16 ml aus der 400-mg-Durchstechflasche und maximal

12 ml aus der 300-mg-Durchstechflasche. Jede Durchstechflasche ist leicht überfüllt, um genügend entnehmbares Volumen zu gewährleisten.

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

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

Anwendung

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

Die Empliciti-Infusion ist kompatibel mit:

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

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

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

Entsorgung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

Als Aktivitäten bezüglich der Sicherheitsbedenken werden ausschließlich routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten in Form der Gebrauchs- und Fachinformation genannt (vgl. Tabelle 3-30).

Tabelle 3-30: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Keine
Infektionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Zusätzliche primäre Malignitäten	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Hypersensibilität und anaphylaktische Reaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2	Keine

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.4.7 referenziert.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2019): Empliciti - Produktinformation. [Zugriff: 16.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2019): Assessment Report - Elotuzumab; Procedure No. EMEA/H/C/003967/II/0012. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/empliciti-h-c-003967-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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 3-31 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 3-31 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 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung mit Elotuzumab sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden [...]“.</p> <p>(S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.“</p> <p>(S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Empliciti[®] mit Stand vom Dezember 2020.

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

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

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

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

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

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 2. Quartals 2021 zugrunde [2].

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

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

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2021) abgebildet sind [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 2.Quartal 2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 2. Quartal 2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf).