

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	107
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	121
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms	19
Tabelle 3-2: Einteilung der R-ISS-Stadien.....	20
Tabelle 3-3: IMWG-Kriterien für die Beurteilung des Krankheitsansprechens	22
Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs	25
Tabelle 3-5: Indikation für eine Behandlungseinleitung nach einem Progress.....	26
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsrate	35
Tabelle 3-7: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2013.....	38
Tabelle 3-8: Schätzung der Prävalenz im Jahr 2013 des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)	39
Tabelle 3-9: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0), für die Jahre 2017 bis 2022 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 2,0%.....	41
Tabelle 3-10: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2017 bis 2022 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 4,3%.....	42
Tabelle 3-11: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	44
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-13: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.4.....	51
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	95

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	96
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	98
Tabelle 3-23: Diagnostische Standarddosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid (Dosierungsschema mit 4-Wochen-Zyklus).....	113
Tabelle 3-24: Modifiziertes Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib (Dosierungsschema mit 3-Wochen-Zyklus).....	113
Tabelle 3-25: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex®	114
Tabelle 3-26: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung.....	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Illustrative Grafik des Zusammenhangs zwischen der Tiefe der Remission (dargestellt als Größenordnung der Anzahl der Tumorzellen) und der Zeit bis zum Progress	21
Abbildung 3-2: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung	24
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2011-2012 je 100.000 Einwohner).....	36
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012 je 100.000.....	37
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation von Daratumumab.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-technisch-chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DTT	Dithiothreitol
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	und andere (et alii)
EU	Europäische Union
FLC	freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard ratio
HRI	Health Risk Institute
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IFE	Immunfixations-Assay
IMWG	International Myeloma Working Group

Abkürzung	Bedeutung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
ISS	International Staging System
IU	International Unit
i.v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
M-Protein	monoklonales Protein
MR	minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
O.I.s.	Oncology Information Service
PBD	Polybutadien
PD	Krankheitsprogress (Progressive Disease)
PE	Polyethylen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Computer-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PP	Polypropylen
PP + PE	Polyolefin blend
PR	partielltes Ansprechen (Partial Response)

Abkürzung	Bedeutung
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
u. a.	unter anderem
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VerfO G-BA	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
€	Euro
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Daratumumab (Darzalex[®]) ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (1).

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) folgendes festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das erste von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 06.05.2014 statt. Ziel des Beratungsgesprächs war es die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die verschiedenen zukünftigen Indikationen zu erfragen. (2).

In dem Beratungsgespräch hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit von den in den Vortherapien eingesetzten Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen, sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens festgelegt:

- Bortezomib (auch in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Dexamethason)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Patienten mit Lenalidomid und Bortezomib in der Vortherapie und Progression unter der letzten Therapie)

oder

- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln; auch in Kombination mit Prednison), Melphalan (in Kombination mit Prednison), Vincristin (allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie) oder Doxorubicin (in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika)

Mit dem Informationsschreiben vom 30.09.2015 informierte der G-BA die Janssen-Cilag GmbH, dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung vom 22.09.2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in Verbindung mit der Zulassung neuer Arzneimittel geändert und wie folgt bestimmt hat (3):

- Bortezomib als Monotherapie

oder

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 27.07.2017 statt (4). Ziel des Beratungsgesprächs war es vor der Einreichung des Dossiers die aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die zu bewertenden Indikationen zu erfragen.

In dem Beratungsgespräch hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die angeführten Informationen sind den jeweiligen Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2014-B-019 und 2017-B-110-G) als auch dem Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30.09.2015 entnommen (2, 3).

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand April 2017). 2017.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 06. Mai 2014). 2014.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 30. September 2015). 2015.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 27. Juli 2017). 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Ursprung des Multiplen Myeloms sind entartete Plasmazellen im Knochenmark. Ausgereifte Plasmazellen erfüllen physiologisch die wichtige Funktion des Immunsystems, Antikörper gegen Krankheitserreger und Fremdanigene zu produzieren. Vorstufen des (symptomatischen) Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und das Smoldering Multiple Myelom (SMM). Es gilt als gesichert, dass nahezu jedes Multiple Myelom aus einer (asymptomatischen) MGUS hervorgeht (1). Welche Ereignisse die maligne Transformation aus einer MGUS über ein SMM zum Multiplen Myelom induzieren, ist bisher nicht ausreichend geklärt. Genetische Defekte in Plasmazellen können die regulatorischen Mechanismen in der Zelle und somit ihr physiologisches Verhalten verändern. Im Falle des Multiplen Myeloms verlieren die Zellen durch diese genetischen Veränderungen die Fähigkeit zum programmierten Zelltod (Apoptose) und beginnen sich unablässig zu teilen.

Durch die unkontrollierte Vermehrung der monoklonalen Plasmazellen (Myelomzellen) wird im Knochenmark die normale Blutbildung verdrängt und es kommt zu Anämie, Mangel an Leukozyten und Thrombozyten mit den entsprechenden Folgen wie Blutungsneigung, Infektanfälligkeit und Schwäche (Fatigue). Myelomzellen führen im Knochen zu einer Auflösung der Knochensubstanz (Osteolyse), die Schmerzen und Knochenbrüche verursachen können. Das von den Myelomzellen im Übermaß produzierte, funktionslose Immunglobulin (monoklonales Protein, M-Protein) oder auch nur Teile davon (Leichtketten) können durch ihre Ablagerung zu einer Schädigung lebenswichtiger Organe, wie Nieren, Herz und Nervensystem führen (2).

Das Multiple Myelom ist bis heute grundsätzlich unheilbar. Lange Remissionszeiten, bei denen von einer *funktionellen Heilung* gesprochen werden kann, sind bislang nur für eine Minderheit der Patienten erreichbar (3, 4). Von einer funktionellen Heilung spricht man, wenn die Verdrängung der Erkrankung solange anhält, dass ein Versterben nicht mehr an einem Multiplen Myelom, sondern aus altersbedingter Ursache *mit* einem Multiplen Myelom anzunehmen ist. Unbehandelt leben Myelom-Patienten im Mittel etwa noch zehn bis 15 Monate (5, 6). Unter Therapie und insbesondere nach Einführung der Proteasominhibitoren und Immunmodulatoren hat sich die Prognose deutlich auf etwa sechs Jahre verbessert (7). Auch heute noch erleiden nahezu alle Patienten unter Therapie einen Krankheitsprogress, welcher zunehmend schwerer und zuletzt nicht mehr behandelbar ist, sodass die Patienten an ihrer Erkrankung versterben (8).

Ursache des Multiplen Myeloms

Die Ursache für die Entstehung eines Multiplen Myeloms ist noch nicht vollständig verstanden. Jedoch ist zunehmend nachvollziehbar, wie sich die Erkrankung durch eine Anhäufung von genetischen Veränderungen schrittweise entwickelt. Häufig sind bei den genetischen Veränderungen der Plasmazelle Verlagerungen von Genen („Translokationen“) und Verlust von Genen („Deletion“) beteiligt, die zur Aktivierung von Onkogenen führen. Dies führt zum Ausbleiben der Apoptose und zu einer unkontrollierten Vermehrung der Myelomzellen. Im weiteren Verlauf können sich verschiedene Zellgruppen (Klone) entwickeln, die jeweils unterschiedliche genetische Veränderungen aufweisen, jedoch untereinander identisch sind. Es vollzieht sich also keine lineare Entwicklung von einer einzelnen Ursprungszelle ausgehend, sondern ein unter Umständen mehrfach verzweigter Entwicklungsbaum (klonale Evolution). Diese führt zu der Herausbildung von Zellklonen, die unterschiedlich empfindlich für die eingesetzten therapeutischen Wirkmechanismen sind. Dies mündet in einer Ausbreitung der Erkrankung mit zunehmender Minderung der Lebensqualität des Patienten und letztlich letalem Ausgang (9). Ein Therapieprinzip, welches unabhängig von genetischen Veränderungen wirksam ist, würde alle unterschiedlichen Klone einer Myelom-Erkrankung gleichermaßen attackieren (10).

Klinisches Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom kann mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen und ist bislang eine tödliche Erkrankung. Die Schädigung des Organismus mit den daraus erwachsenden Symptomen für den Patienten lassen sich gut aus der Erkrankungsbiologie ableiten.

Auswirkungen auf die Hämatopoese

Die Ausbreitung der Myelomzellen im Knochenmark führt zu einer Verdrängung der übrigen blutbildenden Zellen und damit zu einer Beeinträchtigung der physiologischen Hämatopoese. Dies umfasst die Reduktion von Leukozyten für die Immunabwehr, von Erythrozyten für den Sauerstofftransport als auch von Thrombozyten, die der Blutgerinnung dienen.

- Der Mangel an Leukozyten führt zu einer verminderten Immunfunktion mit erhöhter Rate an Infektionen, zusätzlich erhöht durch die übermäßige Produktion eines einzigen, gleichartigen und funktionslosen Antikörpers durch den Myelomzellklon, der durch Verdrängung die Produktion normaler und für die Immunfunktion benötigter Antikörper verhindert (11).
- Kommt es zu einer Verminderung der Thrombozyten (Thrombozytopenie), so steigt das Risiko für Blutungen. Bei Unterschreitung der kritischen Grenze (10.000/ μ l) nimmt insbesondere das Risiko für lebensbedrohliche Schädel-Hirn-Blutungen deutlich zu (12).
- Ein Mangel an Erythrozyten und damit an für den Sauerstofftransport entscheidenden Protein Hämoglobin führt zu Schwäche (Fatigue), Müdigkeit, Belastungsatemnot und je nach Ausprägung und Begleiterkrankung auch zu weiteren Beschwerden (13).

Auswirkungen auf den Knochenbau

Weiterhin haben Myelomzellen Auswirkungen auf den Knochenbau. Durch das Ausschütten von Signalmolekülen (Zytokinen) aktivieren Myelomzellen zellabbauende Zellen (Osteoklasten) und hemmen knochenbauende Zellen (Osteoblasten).

- Die Knochenstruktur wird stark geschwächt und es kommt zu einem Osteoporoseartigen Ausdünnen der Knochenstruktur bis hin zur Ausbildung von lokalen Knochendefekten, regelrechter Löcher im Knochen (Osteolysen).
- Diese Knochenveränderungen bedingen die sehr häufig vorhandenen, teils schweren Knochenschmerzen von Myelom-Patienten.
- Die Destabilisierung der Skeletteile begünstigt Knochenbrüche, die häufig ohne eine adäquate äußere Gewalteinwirkung (pathologische Frakturen) auftreten und sodann je nach Lokalisation akut lebensbedrohlich sind bzw. zu schweren Behinderungen im Alltag mit massiver Einschränkung der Lebensqualität führen können. Dies ist insbesondere bei Frakturen im Bereich der Wirbelsäule mit Kompression des Rückenmarks oder der Rückenmarksnerven (Spinalnerven) und daraus resultierenden sensorischen und motorischen Neuropathien der Fall (14, 15).
- Die Kompression des Rückenmarks aufgrund von Wirbelkörperbrüchen ist eine relativ häufige Komplikation des Myeloms, die bis zu 20% der Myelom-Patienten betrifft (16). Symptome umfassen Schwäche der unteren Gliedmaßen, Rückenschmerzen, schmerzhafte Irritationen von Nerven mit Ausstrahlung entlang der Ausbreitungsgebiete der Nerven bis hin zu Querschnittslähmung und doppelter Inkontinenz (17). Die Komplikationen können akut oder im Verlauf mehrerer Wochen auftreten. In jedem Fall handelt es sich bei der Rückenmarkskompression um einen absoluten medizinischen Notfall.

- Die abgebaute Knochensubstanz enthält viel gespeichertes Kalzium, das durch den Knochenabbauprozess im Körper freigesetzt wird. Bei Überschreitung der normalen Kalziumkonzentration im Blut (Hyperkalzämie) führt dies zur Beeinträchtigung der Reizleitung am Herz, psychischen Veränderungen und Nierenschädigungen. Je nach Ausprägung können diese Symptome sehr schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein (18, 19).

Auswirkungen durch das M-Protein

Myelomzellen produzieren im Übermaß sowohl vollständige als auch unvollständige funktionslose Immunglobuline (M-Protein), die ihrerseits verschiedene Schädigungen im Körper auslösen können. So lagern sie sich in den Organen wie u. a. im Herz, in der Niere sowie an den Nerven ab und verhindern die gesunde Organtätigkeit. In bestimmten Fällen der Ablagerung in den Organen entsteht ein eigenständiges Krankheitsbild, die AL-Amyloidose (systemische Leichtketten-Amyloidose) (20).

- Teile des M-Proteins (Leichtketten) werden über die Niere abfiltriert und können im nachfolgenden Ausscheidungsapparat bestimmte Kanäle (Tubuli) schädigen und ein Nierenversagen verursachen (Cast-Nephropathie). Das Spektrum der Nierenschädigung ist variabel und reicht von messbar erhöhten Nierenwerten ohne klinische Symptomatik bis zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Eine Niereninsuffizienz liegt bei bis zu 50% der Patienten bereits bei Erstdiagnose des Multiplen Myeloms vor, wobei 20% eine schwere Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und etwa 10% bereits dialysepflichtig sind. Diese unterliegen einem deutlich erhöhten kardialen Sterblichkeitsrisiko (21). Die residuale Nierenfunktion hat Einfluss auf die Auswahl der zurzeit zur Verfügung stehenden Therapeutika und deren Dosierung (22).
- In Studien zur Inzidenz einer peripheren Neuropathie konnte bei bis zu 20% der Myelom-Patienten eine sensorische Neuropathie nachgewiesen werden (23). Diese kann durch Amyloid-Ablagerungen oder durch das M-Protein, welches die Nerven direkt schädigt, ausgelöst werden.
- Auch am empfindlichen Reizleitungssystem des Herzens kann es zu vergleichbaren Irritationen mit der Folge von Herzrhythmusstörungen kommen. Deren Ausprägung kann von einem kurzen Herzstolpern bis zum plötzlichen Herztod reichen (24).

Auswirkungen durch extramedulläre Manifestationen

Wenn es zur Ausbildung von tumorartigen Manifestationen außerhalb des Knochenmarks durch ein Wachstum der Myelomzellen kommt (extramedulläre Manifestationen), können diese auch durch Zerstörung von Gewebe oder Knochenstrukturen zu vielfältigen, teilweise schwerwiegenden Beschwerden führen. Insbesondere die Rückenmark- und Nervenwurzelkompressionen mit Funktionsausfällen und Schmerzen sind für Patienten in dieser Konstellation sehr belastend (25).

Diagnosestellung des Multiplen Myeloms

Bei 20% aller Patienten wird die Diagnose Multiples Myelom infolge einer Routineuntersuchung gestellt mit bis dahin meist symptomlosem Verlauf der Erkrankung. In den meisten Fällen beginnt die Erkrankung schleichend und symptomarm und führt schließlich zu Knochenschmerzen, unspezifischen Allgemeinsymptomen, vermehrter Infektionsneigung und/oder Symptomen einer Niereninsuffizienz (26). Dies beeinflusst zum einen die Lebensqualität der Patienten und hat auch bedeutende Implikationen für die Auswahl einer geeigneten Therapie (27, 28). Die häufigsten Symptome bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms sind (2):

- Knochenschmerzen inkl. Frakturen (65%)
- Anämie (48%)
- Niereninsuffizienz (50%), schwere Nierenfunktionseinschränkung (20%), Dialysepflicht (10%)
- Frakturen, die einer chirurgischen Therapie bedürfen (10%)
- Schwere bakterielle Infektionen (5%)
- Zentralnervöse Symptome (3%), Periphere Neuropathie (3%), Urämie (3%), verstärkte Blutungsneigung (3%), Herpes Zoster (2%), Fieber als B-Symptomatik (1%) sowie Ödeme (1%).

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Die Kriterien, wann ein Multiples Myelom mit welchem Schweregrad vorliegt, ist den global anerkannten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (Tabelle 3-1) (29) bzw. dem Revised International Staging System (R-ISS) (Tabelle 3-2) (30) zu entnehmen.

Tabelle 3-1: Kriterien für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms

Kriterien
Definition des Multiplen Myeloms
<p>Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie nachgewiesene extramedulläre oder im Knochen befindliche Plasmozytome und eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesene Organschäden, die auf die Proliferation von malignen Plasmazellen zurückgeführt werden können (CRAB-Kriterien), insbesondere <ul style="list-style-type: none"> - Hyperkalzämie: Serum-Kalzium $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder $> 2,5$ mmol/l (> 11 mg/dl) - Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 177 μmol/l (> 2 mg/dl) - Anämie: Hämoglobinkonzentration > 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes oder < 100 g/l - Knochenläsionen: ≥ 1 osteolytische Läsionen (Nachweis durch Röntgen, CT oder PET-CT) <p>oder einer der folgenden Biomarker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark $\geq 60\%$ • Ratio der beteiligten und nicht-beteiligten freien Leichtketten (FLC-Ratio) ≥ 100 • ≥ 1 fokale Läsion (Nachweis durch MRT)
<p>CRAB: Hypercalcemia, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Lesions; CT: Computer-Tomographie; dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten; g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmol: Millimol; μmol: Mikromol; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Computer-Tomographie</p> <p>Quelle: (29)</p>

Der Diagnose des Multiplen Myeloms folgt die Einordnung des Erkrankungsstadiums, das heißt der Krankheitsaktivität, der Tumormasse und des genetischen Risikos, aus dem die Prognose des Myelom-Patienten abgeleitet werden kann. Im Jahr 2005 wurde das International Staging System (ISS) als prognostischer Wert veröffentlicht. Dieser basiert auf zwei Laborwerten, dem Serumalbumin und dem Serum- $\beta 2$ -Mikroglobulin. Anhand dieser Laborwerte ergeben sich drei Stadien (I-III) Tabelle 3-2 (31).

Dieses System wurde 2015 durch die IMWG aktualisiert und um den Einfluss der zytogenetischen Veränderungen wie auch der Serum-Laktat-Dehydrogenase (Serum-LDH) als prognostische Marker erweitert (Stadium I: keine risikoreiche chromosomale Anomalie (Deletion (del) (17p) und/oder Translokation (t) (4;14) und/oder (14;16) und normale LDH-Werte (unterhalb des oberen Normalwertes); Stadium III: chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del (17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)), hohe LDH-Werte (Serum-LDH oberhalb des oberen Normalwertes), Stadium II: weder Stadium I noch III). Die Grundlage für die Berechnung dieser Werte waren Daten von über 3.000 Patienten (30).

Tabelle 3-2: Einteilung der R-ISS-Stadien

R-ISS Stadium	Kriterien
I	Serum β_2 -Mikroglobulinwerte <3,5 mg/l Serumalbumin >3,5 g/dl Keine risikoreiche chromosomale Anomalie (del (17p) und/oder t(4;14) und/oder (14;16)) Normale LDH-Werte (unterhalb des oberen Normalwertes)
II	Weder Stadium I oder III
III	Serum β_2 -Mikroglobulin >5,5 mg/l Chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del (17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)) Hohe LDH-Werte (Serum-LDH oberhalb des oberen Normalwertes)
g: Gramm; l: Liter; del: Deletion; dl: Deziliter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: revidierter ISS-Wert; ISS: International Staging System; t: Translokation Quelle: (30)	

In den Studien POLLUX und CASTOR wurden die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen ISS-Stadien zur Einteilung der Myelom-Erkrankung verwendet.

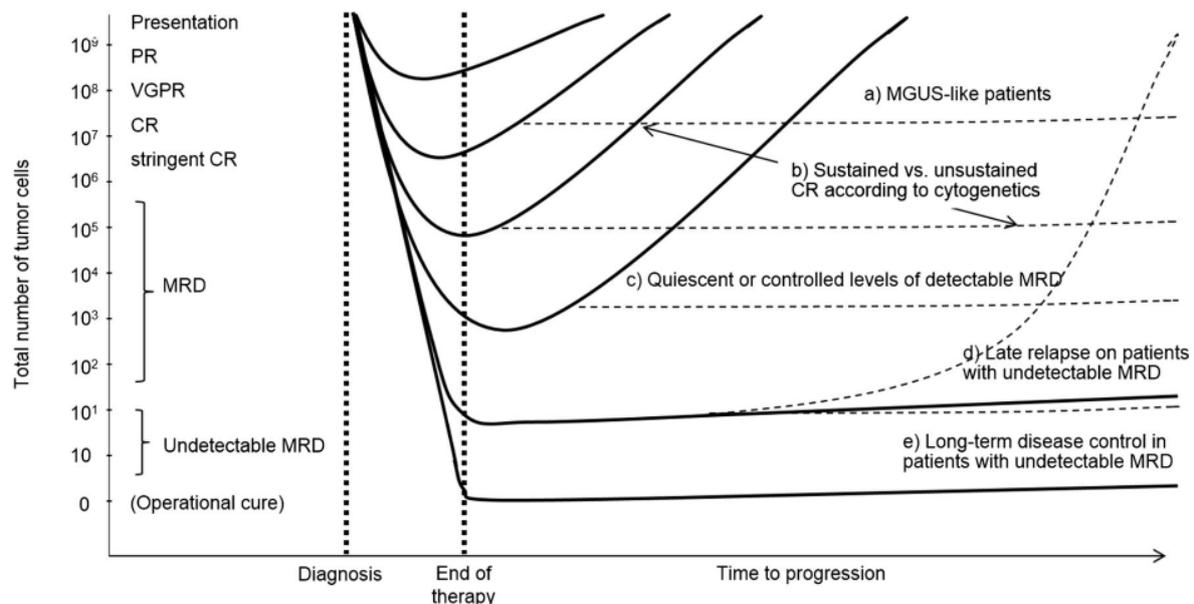
Ansprechen der Erkrankung

Das grundsätzliche Therapieziel für Patienten mit Multiplem Myelom ist die Verlängerung des Überlebens, Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen und Verzögerung der Symptome bei Erhaltung der bestmöglichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (32). Therapiestrategien sind primär auf die möglichst langanhaltende und umfangreiche Reduktion der Myelomzellen, die letztlich zu den beschriebenen, schweren Folgen für den Patienten führen, gerichtet. Je tiefer und länger der Patient auf die laufende Therapie anspricht, desto besser ist seine Prognose für die Gesamtüberlebenszeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (33).

Die Beurteilung des Ansprechens eines Patienten auf die laufende Therapie und damit deren Wirkung erfolgt anhand international abgestimmter IMWG-Kriterien (Tabelle 3-3). Diese ermöglichen die Beurteilung, ob und in welchem Ausmaß die Therapie wirkt und ob ggf. Therapieanpassungen erfolgen müssen (27, 34, 35). In den vergangenen zehn Jahren hat sich die Behandlung des Multiplen Myeloms sehr stark verändert. Mit neuen Therapie-Kombinationen bei neu-diagnostizierten Myelom-Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie geeignet sind, kann zunehmend ein besseres klinisches Ansprechen von nahezu 100% erreicht werden, jeweils mit steigenden Raten an kompletten Remissionen von bis zu 80% (36).

Während ein Teil der Patienten mit kompletter Remission für viele Jahre rückfallfrei bleibt, erleiden andere Patienten trotz kompletter Remission ein frühes Rezidiv und können auch schlechte Überlebenszeiten zeigen, da bei Beendigung der Therapie noch Myelomzellen vorhanden sind, die die Erkrankung erneut aufflammen lassen. Das Erreichen eines kompletten Ansprechens (Complete Response, CR) ist somit als Therapieziel vor allem in den vorderen Behandlungslinien nicht mehr ausreichend (37).

Neue Messmethoden ermöglichen heute eine weitergehende Untersuchung der Tiefe des Ansprechens von Myelom-Patienten auf eine Therapie. Das Erreichen eines noch tieferen Ansprechens als CR ist vor allem in den vorderen Behandlungslinien von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten, die sich durch das weitere Vorhandensein einer sogenannten minimalen Resterkrankung (MRD) unterscheiden. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der MRD-Negativität und dem progressionsfreien Überleben (PFS), der Zeit bis zum Progress sowie dem Gesamtüberleben gezeigt werden (36, 38) (Abbildung 3-1).



Quelle: (39)

Abbildung 3-1: Illustrative Grafik des Zusammenhangs zwischen der Tiefe der Remission (dargestellt als Größenordnung der Anzahl der Tumorzellen) und der Zeit bis zum Progress

Geht die sehr gute klinische Response (CR, sCR) mit einer weitergehenden Reduktion des Anteils der Myelomzellen an gesunden, kernhaltigen Knochenmarkszellen bis auf einen mit modernen Methoden nachweisbaren Level von heute 1 Myelomzelle unter 1 Mio. kernhaltiger Knochenmarkszellen einher, kann sie zu einer deutlich besseren Prognose führen (Abbildung 3-1).

Patienten mit einem kompletten Ansprechen und mit dem Nachweis einer MRD-Negativität zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne MRD-Negativität eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Steigerung des Gesamtüberlebens (38, 39). Dies konnte in zwei Meta-Analysen bestätigt werden (40, 41). In Übereinstimmung hiermit konnten Barlogie et al. kürzlich zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der CR-Patienten (94%), die ein Langzeitüberleben (definiert als zehn Jahre andauernde Rezidivfreiheit) erfuhren, MRD-negativ waren (42). Der Einfluss des MRD-Status auf das Therapieergebnis war unabhängig von der Art der Behandlung.

So wird die MRD-Negativität inzwischen als wichtigster Marker für ein tiefes Ansprechen und ein valides Surrogat für ein verlängertes PFS und Gesamtüberleben angesehen (34, 40, 41). Die Rate, mit der MRD-Negativität erreicht wird, ist daher in klinischen Studien ein sehr aussagekräftiges Maß für ein tiefes Ansprechen und damit für die Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien. Entsprechend wurde der Parameter der MRD-Negativität zwischenzeitlich in die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 aufgenommen (43). Auch wenn anzunehmen ist, dass ein ähnlicher Zusammenhang auch bei rezidierten Patienten nachweisbar sein dürfte, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse an neu erkrankten Myelom-Patienten auf diese Patientengruppe derzeit wegen fehlender Daten unklar und muss in weiteren Studien untersucht werden (41).

Tabelle 3-3: IMWG-Kriterien für die Beurteilung des Krankheitsansprechens

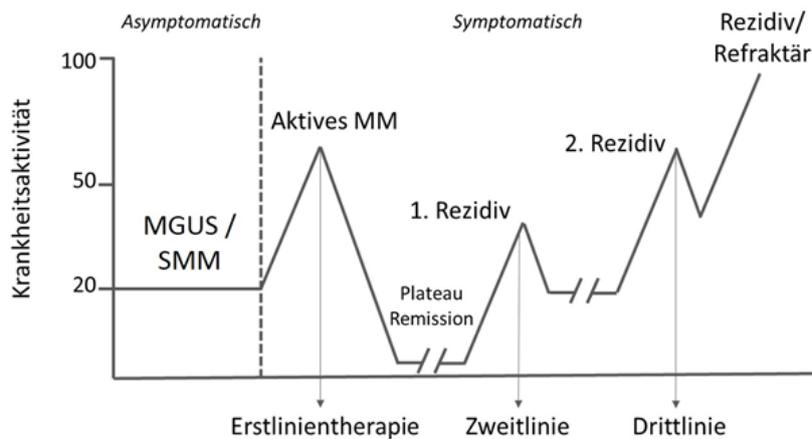
Kategorie	Kriterien
IMWG MRD Kriterien (erfordert ein komplettes Ansprechen wie unten definiert)	
Nachhaltige MRD-Negativität (Sustained MRD-Negativity)	MRD-Negativität im Knochenmark (NGF oder NGS, oder beides) und durch Bildgebung wie unten definiert, bestätigt mit mindestens einem Jahr Abstand. Nachfolgende Evaluation kann genutzt werden, um die Dauer der Negativität weiter zu spezifizieren
MRD-Negativität im Flow (Flow MRD-Negativity)	Abwesenheit von phänotypisch abweichenden klonalen Plasmazellen mittels NGF in Knochenmarkaspiraten unter Nutzung der EuroFlow Standard Operation Prozedur für MRD Detektion beim Multiplen Myelom (oder validierter äquivalenter Methode) mit einer Minimum-Sensitivität von 1 in 10^5 Zellen oder höher
MRD-Negativität in der Sequenzierung (Sequencing MRD-Negativity)	Abwesenheit klonaler Zellen in Knochenmarkaspiraten mittels NGS, in der das Vorhandensein eines Klon definiert ist als weniger als zwei identische Sequenzauslesungen, die nach DNS-Sequenzierung von Knochenmarkaspirat unter Nutzung der LymphoSight Plattform (oder einer validierten äquivalenten Methode) mit einer Mindest-Sensitivität von 1 in 10^5 Zellen oder höher erhalten wurden
MRD-Negativität in der Bildgebung (Imaging Positive MRD-Negativity)	MRD-Negativität definiert mittels NGF oder NGS plus Verschwinden jedes Areal erhöhter Tracer-Aufnahme nachgewiesen bei der Ausgangsmessung oder einer vorgeschalteten PET/CT oder Abnahme auf weniger mediastinale Blutpool SUV oder Abnahme auf weniger als das des umgebenden Gewebes
Standard IMWG Ansprechkriterien	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	Zusätzlich zu den geltenden Kriterien für ein CR, müssen für ein sCR die folgenden Bedingungen erfüllt sein: Normales Verhältnis der FLC im Serum, Keine klonalen Plasmazellen im Knochenmark mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz nachweisbar (Klonalität der Plasmazellen wird anhand des κ/λ -Quotienten festgestellt, ein κ/λ -Verhältnis von $>4:1$ oder $<1:2$ definiert das Vorhandensein eines abnormalen Klon; es müssen mindestens 100 Plasmazellen analysiert werden)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	Serum- und Urin-M-Protein nicht nachweisbar (negative Immunfixation) <5% Plasmazellen im Knochenmark Verschwinden von Weichteilplasmozytomen

Kategorie	Kriterien
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	Serum- und/oder Urin-M-Protein in der Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in der Elektrophorese oder $\geq 90\%$ ige Reduktion des Serum-M-Proteins Urin-M-Protein < 100 mg/24 h.
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	$\geq 50\%$ ige Reduktion des Serum-M-Proteins Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24 h Urin entweder um $\geq 90\%$ oder bis auf weniger als 200 mg/24 h Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von $\geq 50\%$ in der Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien) Mindestens 50%ige Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen
Minimales Ansprechen (Minimal Response, MR)	25-49%ige Reduktion des Serum-M-Proteins 50-89%ige Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24 h Urin, welche dabei noch 200 mg/24 h überschreitet 25-49%ige Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen.
Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD)	Weder die Kriterien der CR, VGPR, PR oder MR noch die des Krankheitsprogresses werden erfüllt.
CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomographie; FLC: Freie Leichtketten; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group ; mg: Milligramm; M-Protein: monoklonales Protein; MR: minimales Ansprechen; MRD: minimale Resterkrankung; NGF: Next-Generation Flow; NGS: Next-Generation Sequencing; PET: Positronen-Emissions-Computer-Tomographie; PR: partielles Ansprechen; sCR: stringent komplettes Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; SUV: standard uptake value; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen; κ/λ -Verhältnis: Kappa-/Lambda-Quotient Quelle: (27, 34, 35)	

Rückfall und Refraktärität

Die heute geltenden Therapiestandards in der Erstlinientherapie erreichen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation zunehmende Langzeitremissionen. Jedoch erleiden mehr als 90% aller Patienten ein Rezidiv des Multiplen Myeloms (33). Trotz Einführung neuer Therapieoptionen existieren – auch in der frühen Therapielinie der ersten Rezidivsituation – bislang keine kurativen Therapien für Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom.

Entsprechend kann es sowohl unter Therapie zu einem Krankheitsprogress wie auch nach längerer therapiefreier Zeit zu einem Krankheitsrezidiv kommen. Kommt es nach einem initialen Therapieansprechen zu einem Progress, so spricht man von einem Rezidiv. Erfolgt ein Krankheitsprogress bereits während einer laufenden Therapie oder tritt der Krankheitsprogress nach einem Ansprechen der Erkrankung innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie auf, spricht man von einer rezidierten und refraktären Erkrankung. Spricht ein Patient auf eine Therapie initial nicht an, so ist er primär refraktär.



Quelle: modifiziert (44)

Abbildung 3-2: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung

Der schematische Krankheitsverlauf zeigt den typischen Wechsel aus Remission und Rezidiv (Abbildung 3-2) (44).

Der typische Erkrankungsverlauf des Multiplen Myeloms geht einher mit dem Einsatz verschiedener nacheinander folgender Therapieregime. Im Verlauf der Erkrankung werden die Phasen der Remission und die Zeit bis zum nächsten Rezidiv immer kürzer (45). Ein tiefes Ansprechen bis hin zu einem kompletten Ansprechen (CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (sCR) kann in den späten Therapielinien kaum noch erreicht werden. Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen zu erklären: Subklone der Myelomzellen (klonale Evolution) widerstehen den eingesetzten Therapieansätzen und setzen den Erkrankungsverlauf fort. Insbesondere Refraktärität ist mit einer schlechten Prognose verbunden und erfordert neue Wirkmechanismen in weiteren Therapielinien. Für die Beurteilung dieser Krankheitsrezidive gibt es spezifische Kriterien der IMWG (Tabelle 3-4) (27, 34, 35).

Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs

Kategorie	Kriterien
Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD)	<p>Ein Krankheitsprogress liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen.</p> <p>Zunahme von $\geq 25\%$ im Vergleich zum niedrigsten bestätigten Ansprechwert bei einem oder mehreren der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 5 g/l) - Serum-M-Protein-Zunahme ≥ 1 g/dl, wenn der Ausgangswert der M-Komponente ≥ 5 g/l betrug - Urin-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 200 mg/24 h) - Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC (absoluter Anstieg > 10 mg/dl) - Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein sowie „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC-Spiegel, Knochenmark Plasmazell-Anteil unabhängig vom Ausgangswert (absoluter Anstieg muss $\geq 10\%$ betragen) - Entwicklung neuer Knochenläsionen, $\geq 50\%$ Anstieg vom Nadir ≥ 1 Läsion oder $\geq 50\%$ Anstieg im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion > 1 cm in der kurzen Achse - $\geq 50\%$ Anstieg der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/μl) falls dies die einzige messbare Größe der Erkrankung ist
(Klinisches) Rezidiv	<p>Ein klinisches Rezidiv muss eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>Direkte Indikatoren einer zunehmenden Erkrankung und/oder Endorgandysfunktion (CRAB-Kriterien), die in Verbindung mit der zugrundeliegenden klonalen Plasmazell-Störung steht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung neuer Plasmozytome im Weichteilgewebe oder Knochenläsionen (osteoporotische Frakturen bestätigen keinen Progress) - Deutlicher Anstieg der Größe existierender Plasmozytome oder Knochenläsionen (definiert als Anstieg um 50% und mindestens 1 cm) - Hyperkalzämie (> 11 mg/dl) - Abfall des Hb um ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l), welcher nicht durch die Therapie oder nicht myelombedingte Ursachen zu erklären ist - Anstieg des Serum-Kreatinins um 2 mg/dl oder mehr (≥ 177 mmol/l) - Hyperviskosität bedingt durch das Serumparaprotein
Rezidiv nach kompletter Remission	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederauftreten von Serum- oder Urin-M-Protein in der Immunfixation oder Elektrophorese - Entwicklung von mehr als 5% Plasmazellen im Knochenmark - Auftreten weiterer Anzeichen eines Progresses (z. B. neue Plasmozytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalzämie)
Refraktärität	Krankheitsprogress während laufender Therapie oder im Zeitraum von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie
<p>cm: Zentimeter; CRAB: Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten; g: Gramm; h: Stunde; IMWG; International Myeloma Working Group; Hb: Hämoglobin; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; M-Protein: monoklonales Protein; PD: Krankheitsprogress; z. B.: zum Beispiel; μl: Mikroliter</p> <p>Quelle: (27, 34, 35)</p>	

Kommt es zu einem Rückfall, der mit erneut auftretenden oder mit zunehmenden CRAB-Kriterien einhergeht, ist eine umgehende Therapieeinleitung zu prüfen, weil zu diesem Zeitpunkt klinische Symptome vorliegen, von ihrem jederzeitigen Eintreten auszugehen ist oder schwerwiegende Komplikationen drohen. Handelt es sich um einen Krankheitsprogress, der sich an Laborwerten oder bildgebenden Verfahren festmachen lässt, muss patientenindividuell die Entscheidung für eine neue Therapie getroffen werden. Dabei ist das generelle Progressionspotential aufgrund der individuellen Zytogenetik, der Dynamik des Rezidivs sowie insbesondere der individuellen Bewertung des Arztes, ob schwerwiegende Komplikationen oder Symptome ohne erneute Therapieaufnahme unmittelbar zu befürchten sind, jeweils maßgeblich.

Ein biochemischer Rückfall oder Progress kann somit ebenfalls eine sofortige Therapieeinleitung erfordern, wenn patientenindividuell vom Eintreten schwerwiegender Symptome auszugehen ist oder er kann im Falle einer indolenten d. h. asymptomatischen, Erkrankung eine sorgsame monatliche Monitorierung des M-Proteins bis zum signifikanten Progress nach sich ziehen (46). Die Indikatoren für eine Einleitung einer Therapie bei klinischem und/oder biochemischem Rückfall wurden kürzlich in einem Konsensus der IMWG definiert (Tabelle 3-5) (18).

Tabelle 3-5: Indikation für eine Behandlungseinleitung nach einem Progress

Klinischer Progress
<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von neuen Weichteil-Plasmozytomen oder Knochenläsionen • Hyperkalzämie ($\geq 11,5$ mg/dl; 2,875 mmol/l) • Hämoglobin-Abfall von ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) oder auf unter 10 g/dl aufgrund des Myeloms • Anstieg des Serum Kreatinins um ≥ 2 mg/dl oder mehr (≥ 177 mmol/l) aufgrund des Myeloms • Hyperviskosität, die eine therapeutische Intervention erfordert
Signifikanter biochemischer Progress bei Patienten ohne klinischen Progress
<ul style="list-style-type: none"> • Verdopplung des M-Proteins in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mindesten zwei Monate auseinander liegen auf der Basis eines Referenzwertes von 5 g/L oder • In zwei aufeinander folgenden Messungen eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Anstieg des absoluten Spiegels des Serum M-Proteins von ≥ 10 g/l oder - Anstieg des Urin M-Proteins von ≥ 500 mg/24 Stunden oder - Anstieg der beteiligten FLC-Spiegel von ≥ 20 mg/dl (plus einer anormalen FLC Ratio) oder ein 25% Anstieg (was immer größer ist)
dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten; g: Gramm; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; M-Protein: monoklonales Protein
Quelle: nach (47);

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sind symptomatische und/oder therapiebedürftige Myelom-Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, unabhängig davon, welche Wirkmechanismen angewendet und kombiniert wurden. Daratumumab kann bei diesen Patienten zulassungskonform in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason angewendet werden. Diese Patienten haben einen akuten Therapiebedarf, um einen weiteren Krankheitsprogress möglichst lange aufzuschieben, die klinische Symptomatik zu mildern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindestens zu erhalten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf

Verlängerung des Gesamtüberlebens durch ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Die allermeisten Patienten mit einem Multiplen Myelom erleiden trotz Erstlinienbehandlung ein Rezidiv und versterben im weiteren Verlauf an der Erkrankung (38). Im Median liegt das Gesamtüberleben bei Patienten im Rezidiv bei ca. zwei bis drei Jahren (48-51). Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs und des Gesamtüberlebens korreliert dabei mit der Tiefe des Ansprechens auf die Erstlinientherapie, d. h. je tiefer das Ansprechen ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient in eine Langzeitremission kommt und dadurch von einem verlängerten Gesamtüberleben profitiert (38, 52). Ein großer therapeutischer Bedarf besteht daher an neuen Therapien in der Rezidivsituation, die das Gesamtüberleben verlängern, indem sie durch eine effektive und zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen zu einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und so zu einer Langzeitremission führen. Der Krankheitsverlauf kann dadurch im besten Fall derart verzögert werden, dass es zu einer *funktionellen Heilung* kommt, was bedeutet, dass ein Versterben nicht *an* einem Multiplen Myelom, sondern aus altersbedingter Ursache *mit* einem Multiplen Myelom anzunehmen ist.

Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität und Sicherheit der Therapie

Im Verlauf ihrer Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten. Diese Verschlechterung steht im Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung, der Anzahl an Komorbiditäten, den Nebenwirkungen der Therapielinien und der vorhandenen Krankheitssymptomatik (53-55). Das Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zu einer Verbesserung der Symptome wie z. B. der Knochenschmerzen. Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung der Lebensqualität. Da ein Fortschreiten der Erkrankung, Verschlechterung der bestehenden Symptome und Verhinderung drohender Komplikationen zu einem Therapiewechsel führen, ist ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit, ausgedrückt als Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie, ein wichtiges Therapieziel. Weiterhin ist die Verträglichkeit der Therapie bei guter Behandelbarkeit der Nebenwirkungen in dieser komorbiden und älteren Patientenpopulation von besonderer Bedeutung.

Breite Kombinationsmöglichkeiten mit Standardtherapien

Die Standardtherapien für Patienten mit einem rezidierten Multiplen Myelom sind Kombinationstherapien des Proteasominhibitors (PI) Bortezomib, oder dem Immunmodulator (IMiD) Lenalidomid, jeweils in Kombination mit Dexamethason. Seit kurzem sind Kombinationstherapien mit den PI Carfilzomib und Ixazomib sowie dem Antikörper Elotuzumab hinzugekommen. Die Patienten haben meistens in der Erstlinientherapie bereits einen Vertreter der Substanzklasse der PI oder IMiD erhalten und sind nun progredient (fortschreitender, zunehmend schwerer Verlauf) bzw. darauf refraktär (unempfindlich). Ein Wechsel der Substanzklasse in Kombination mit der Hinzunahme einer Substanz eines neuen Wirkmechanismus ist daher in der nachfolgenden Therapie sinnvoll, um Resistenzen gegen Wirkstoffe zu vermeiden (51, 56).

Sowohl die Standardtherapien als auch die sonstigen neuen Therapieoptionen vermögen den bestehenden therapeutischen Bedarf nicht vollständig zu decken. Daher bleibt der folgende therapeutische Bedarf bislang weiterhin bestehen:

- Verlängerung des Gesamtüberlebens durch ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen
- Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität und Sicherheit der Therapie
- Breite Kombinationsmöglichkeiten mit Standardtherapien

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Daratumumab kann den therapeutischen Bedarf decken, da es in der Lage ist die krankheitsverursachenden Myelomzellen zu zerstören und das Immunsystem zu stimulieren. Daratumumab ist der weltweit erste zugelassene humane monoklonale Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms, der spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist. CD38 ist ein ubiquitär vorhandenes Merkmal auf Myelomzellen, welches ungeachtet der Veränderungen durch die klonale Evolution auf allen Subklonen überexprimiert wird, weshalb Daratumumab in allen Phasen der Erkrankung wirksam ist. Gleichzeitig tragen wenige andere Körperzellen CD38 und dies zudem in einer deutlich geringeren Dichte. Die Überexpression von CD38 auf Myelomzellen ermöglicht eine sehr zielgerichtete, selektive Wirksamkeit spezifisch gegen die bösartigen Myelomzellen bei gleichzeitiger bestmöglicher Schonung anderer zellulärer Strukturen, insbesondere der Blutbildung. So hat Daratumumab auf CD38-exprimierende Myelomzellen auf der einen Seite direkte Immunwirkungen, wie zytotoxische oder -lytische Wirkungen sowie die Einleitung der Apoptose dieser Zellen und auf der anderen Seite führt es zu einer Depletion von CD38+-immunsupprimierenden Zellen, was zu einem Anstieg von T-Helferzellen, von zytotoxischen T-Zellen und der T-Zellfunktion führt. Ein Anstieg der T-Zellen und eine Verbesserung der T-Zell Funktion kann zu einer Verbesserung des Immunsystems gegenüber bestimmten Infektionen führen (57).

Der neue Wirkansatz von Daratumumab soll zu einem tiefen Ansprechen führen und so das Gesamtüberleben verbessern. Im Idealfall ist das Ansprechen so tief und dauerhaft, dass Patienten mit tiefem Ansprechen nicht mehr an dem Multiplen Myelom versterben. Diese gesteigerte Wirkung soll dann auch nachweisbare Effekte auf die Lebensqualität haben. Darüber hinaus soll gezeigt werden, dass Daratumumab mit den Standardtherapien kombiniert und so die Wirkung dieser Substanzen noch gesteigert werden kann. Diese Ziele des neuen Wirkansatzes wurden in den beiden Zulassungsstudien POLLUX und CASTOR untersucht (58, 59). In der POLLUX Studie wird Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu der Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason untersucht (58). In der CASTOR Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu der Standardtherapie Bortezomib und Dexamethason untersucht (59).

Verlängerung des Gesamtüberlebens durch ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Sowohl die Art bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (60). Die Breite, Tiefe und Dauer des Ansprechen nimmt in der Rezidivsituation mit jeder weiteren Therapielinie ab (45). Das Ziel der Behandlung mit einer Daratumumab-Kombination ist es daher, ein breiteres, tieferes und länger anhaltendes Ansprechen zu erreichen, um das Gesamtüberleben zu verlängern. Die Ergebnisse beider Zulassungsstudien zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu den Standardtherapien zu einer bedeutsamen Verbesserung hinsichtlich der Breite, Tiefe und Dauer des Ansprechens führt. Es zeigt sich ein sehr breites Ansprechen mit Gesamtansprechraten, die so sonst nur bei Erstlinientherapien zu beobachten sind und die bei \geq PR zwischen 93% bis 78% in transplantationsgeeigneten Patienten und zwischen 75% bis 74% in nicht transplantationsgeeigneten Patienten liegt (61-65). Es zeigt sich ebenso ein tiefes Ansprechen mit einer Vervielfachung der MRD-Negativität, die das Zeichen eines überlegenen tiefen Ansprechens ist (56, 58, 59, 61, 65). Diese PFS-Ergebnisse hinsichtlich der Risikoreduktion sind umso beeindruckender, da Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Verdopplung der Risikoreduktion im Vergleich zu den kürzlich zugelassenen Dreifachkombinationen mit Carfilzomib, Elotuzumab und Ixazomib, erreicht (48, 64, 66). Die Ergebnisse der Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Reduktion des Sterberisikos um mehr als ein Drittel im Vergleich zu den beiden Standardtherapien, bestätigen daher das einheitliche Bild von Daratumumab. Bestätigt werden diese Resultate ebenso von verschiedenen Netzwerk-Meta-Analysen, die eine überlegene Wirksamkeit Daratumumabs im Vergleich zu den anderen etablierten oder innovativen Substanzen zeigen (67-70).

Zusammengenommen zeigt sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die durch ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen unterstützt wird. Deutlich mehr Patienten können eine Langzeitremission und im besten Fall eine funktionelle Heilung erfahren.

Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität und Sicherheit der Therapie

Im Verlauf ihrer Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten (53-55). Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung der Lebensqualität. Das Ziel der Behandlung mit einer Daratumumab-Kombination ist es daher eine Verbesserung oder zumindest Stabilisierung der Lebensqualität zu erreichen, bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit der Therapie und guter Behandelbarkeit der Nebenwirkungen. Die Hinzunahme von Daratumumab als weiterer Wirksubstanz zu den Standardtherapien zeigt eine stabilisierende Wirkung auf die Lebensqualität. Ein für den Patienten spürbarer Vorteil zeigt sich sogar für die Subskala *Soziale Funktion* des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens bei Patienten, die Daratumumab in der POLLUX Studie erhielten. Die deutliche Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer Folgetherapie, die immer aufgrund von unmittelbar drohenden ernsthaften Symptomen oder einer drohenden Verschlechterung der Lebensqualität erfolgt, bestätigt ebenso eine Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik und stabiler Lebensqualität. In den Behandlungsarmen mit Daratumumab treten vor allem zu Beginn der Therapie mehr unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad ≥ 3 auf, aber sowohl die schwerwiegenden UE als auch die UE, die zu Therapieabbrüchen oder Tod führten, sind in den Behandlungsarmen und Kontrollarmen vergleichbar. Auch kann gezeigt werden, dass die anfänglich stärkere Zunahme an CTCAE Grad ≥ 3 keinen Einfluss auf die Lebensqualität zeigt, da sie vor allem durch Zytopenien verursacht werden, die gut behandelbar sind. Daher zeigt Daratumumab ein sicheres und gut behandelbares Nebenwirkungsprofil.

Zusammengenommen zeigt die Hinzunahme der weiteren Wirksubstanz Daratumumab eine Stabilisierung der Lebensqualität, sowie eine Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik, verbunden mit einem sicheren und gut behandelbaren Nebenwirkungsprofil.

Breite Kombinationsmöglichkeiten mit Standardtherapien

Die Standardtherapien für Patienten mit einem rezidivierten Multiplen Myelom sind Kombinationstherapien von Bortezomib oder Lenalidomid jeweils mit Dexamethason. Da Patienten in der Rezidivsituation häufig in der Auswahl eines geeigneten Therapieregimes eingeschränkt sind, sollte es das Ziel sein mit Daratumumab-Kombinationen beide diese Standardtherapien abdecken zu können. Therapieeinschränkungen durch bestehende Komorbiditäten, wie Nierenfunktionsstörungen, die eine Therapie mit Lenalidomid erschweren, oder eine periphere Neuropathie, die eine Therapie mit Bortezomib erschweren, gehören ebenso dazu wie durch vorherige Therapien erworbene Resistenzen und Toxizitäten. Auch ist es sinnvoll, dass Patienten, die als Erstlinientherapie üblicherweise PI- oder IMiD-basierte Regime erhalten und die innerhalb eines halben Jahres nach Beendigung der Therapie rezidivieren oder refraktär werden, in der nachfolgenden Therapielinie den Wirkmechanismus wechseln, um weitergehende Resistenzen gegen Wirkmechanismen zu vermeiden. Wenn möglich, sollte eine weitere Wirksubstanz hinzugenommen werden, die bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht verwendet wurde (51, 56, 71-78).

Das bedeutet, dass Patienten in dieser Situation, die in der Erstlinientherapie den PI Bortezomib erhalten haben, in dieser Rezidivsituation eine IMiD-basierte Therapie unter Hinzunahme einer weiteren Wirksubstanz mit neuem Wirkmechanismus erhalten sollten und nicht erneut eine Kombination mit einem PI. Das gleiche gilt erst recht umgekehrt für den Fall, dass der Patient eine IMiD-basierte Erstlinientherapie mit Lenalidomid bis zum Progress erhalten hat. In dieser Rezidivsituation sollte keine Lenalidomid-basierte Kombinationstherapie gegeben werden, da das Myelom definitionsgemäß refraktär auf Lenalidomid geworden ist. In beiden zuvor beschriebenen Situationen einer PI- oder IMiD-Vortherapie sind die Dreifachkombinationen von Carfilzomib und Ixazomib nicht möglich, da dort jeweils ein PI mit dem IMiD Lenalidomid kombiniert wird (79, 80). Lediglich eine Zweifachkombination von Carfilzomib mit Dexamethason ohne eine zusätzliche Wirksubstanz käme für IMiD-vorbehandelte Patienten in Frage (79). Ein ähnliches Problem ergibt sich bei der Dreifachkombination von Elotuzumab mit dem IMiD Lenalidomid und Dexamethason, die keinen Wechsel des Wirkmechanismus bei IMiD-vorbehandelten Patienten ermöglicht (81). Im Gegensatz zu diesen neu zugelassenen Arzneimitteln ist Daratumumab das einzige neu zugelassene Arzneimittel, welches mit den beiden bestehenden Standardtherapien jeweils in einer kontrollierten Studie die überlegene Wirksamkeit bewiesen hat und in den Kombinationen zugelassen wurde. Somit ermöglicht es in der Rezidivsituation unabhängig von der Vortherapie, sowohl einen Wechsel des Wirkmechanismus als auch mit der Hinzunahme eines neuen Wirkmechanismus eine wirksame Dreifachkombination.

Zusammengenommen ist Daratumumab das einzige neu zugelassene Arzneimittel, das mit beiden Standardtherapien je nach Vortherapie und Patientenbedarf mit dem am besten geeigneten Kombinationspartner in einer wirksamen Dreifachkombination eingesetzt werden kann und jeweils einzigartige Ergebnisse erzielt.

Gesamtschau

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Hinzunahme der Sprunginnovation Daratumumab zu den bisherigen Standardtherapien die Deckung des therapeutischen Bedarfs der Patienten besser als die bestehenden Therapieoptionen ermöglichen kann. Daratumumab erfüllt den therapeutischen Bedarf eines verlängerten Gesamtüberlebens und zeigt eine bislang nie dagewesene Wirksamkeit in der Kombinationstherapie im Vergleich zu den bestehenden Therapieoptionen. Daratumumab erfüllt den therapeutischen Bedarf einer Stabilisierung der Lebensqualität, unter anderem durch Vorteile in der Subskala der *Sozialen Funktion* und der Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik, verbunden mit einem sicheren und gut behandelbaren Nebenwirkungsprofil. Daratumumab erfüllt den therapeutischen Bedarf einer breiten Kombinierbarkeit, da es die einzige zugelassene Wirksubstanz ist, die einen neuen Wirkmechanismus in einer Dreifachkombination mit beiden bestehenden Standardtherapien ermöglicht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Innerhalb der Gesamtheit der verschiedenen Krebserkrankungen überwiegen solide Tumore wie Brust-, Lungen- oder Darmkrebs gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien. Innerhalb dieser heterogenen und facettenreichen Krankheitsgruppe der hämatologischen Neoplasien ist das Multiple Myelom die zweithäufigste Erkrankung (82).

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister, das die genaue Zahl der Krebserkrankungen aufzeigt, existiert in Deutschland nicht. Die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist, lässt sich anhand der Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) abschätzen.

Folgende zwei Quellen, die vom Robert Koch-Institut (RKI) herausgegeben werden und auf den Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) basieren, wurden für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen: Zum einen der Bericht „Krebs in Deutschland“, welcher alle zwei Jahre erscheint. Dieser ist letztmalig im Dezember 2015 veröffentlicht worden und enthält Daten der Berichtsjahre 2011 und 2012 (82). Die Publikation „Bericht zum Krebsgeschehen“ ist erstmalig im November 2016 mit Daten des Berichtsjahres 2013 veröffentlicht worden und soll zukünftig alle fünf Jahre erscheinen (83). Beiden Publikationen ist gemeinsam, dass sie die Gruppe ICD-10 C90 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) auswertet. Es handelt sich um eine Obergruppe der Myelomerkrankungen- (ICD-10 C90), welche in den Berichten mit dem Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) gleichgesetzt wird. Diese Obergruppe umfasst also nicht nur das Multiple Myelom, sondern zusätzlich auch die Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (ICD-10 C90.3).

Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Für das Jahr 2013 liegen in diesen Krebsregistern insgesamt 2.790 inzidente ICD-10 C90 Fälle vor. Dies entspricht knapp der Hälfte der gemeldeten Neuerkrankungen des RKI auf Bundesebene und kann damit als hinreichend repräsentativ gewertet werden. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90), entfallen 97,3% (96,1%-97,8%) auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden nachfolgend bundesweit 2,7% von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 abgezogen, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Entsprechend der aktuellen publizierten Daten des RKI lag die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2013 an einer ICD-10 C90 Diagnose neu erkrankt sind, bei 3.680 Männern und 2.980 Frauen und weist im Vergleich zu den Berichtsjahren 2011 und 2012 eine leichte Steigerung auf (82, 83).

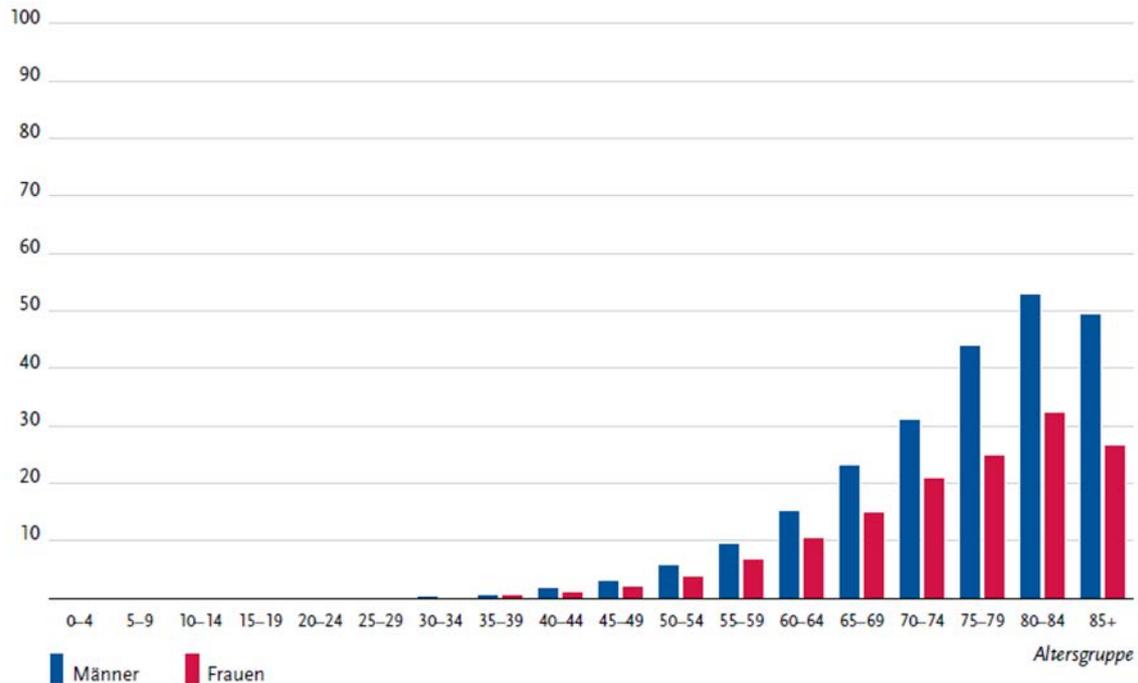
- Die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2011 mit 6.500 Patienten, für das Jahr 2012 mit 6.340 Patienten und für das Jahr 2013 mit 6.660 Patienten berichtet.
- Die standardisierte Erkrankungsrate (altersstandardisiert nach der alten Europabevölkerung) für Männer wird für das Jahr 2011 mit 6,1/100.000, für das Jahr 2012 mit 5,8/100.000 und für das Jahr 2013 mit 6,0/100.000 Einwohner berichtet.
- Die standardisierte Erkrankungsrate für Frauen wird für das Jahr 2011 mit 3,9/100.000, für das Jahr 2012 mit 3,7/100.000 und für das Jahr 2013 mit 3,9/100.000 Einwohner berichtet (Tabelle 3-6).

Für den Zeitraum von 2014 bis 2017 liegen keine Zahlen zur geschlechts- und altersspezifischen Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland vor. Das RKI gibt jedoch eine Prognose für das Jahr 2016 an, bei der geschätzt wird, dass insgesamt 6.800 Personen neu an einer ICD-10 C90 Diagnose erkrankt sein werden, davon 3.800 Männer und 3.000 Frauen (82). Aufgrund des tendenziell steigenden Trends der vergangenen Jahre kann davon ausgegangen werden, dass auch im Jahr 2017 die Zahl der Neuerkrankungen steigen wird. Ein Ansatz zur Abschätzung der Anzahl wird im Abschnitt „Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2022“ unternommen.

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsrate

2011			2012			2013			Prognose für 2016		
Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
ICD-10 C90											
3.560	2.940	6.500	3.490	2.850	6.340	3.680	2.980	6.660	3.800	3.000	6.800
Davon: ICD-10 C90.0 ^a											
3.464	2.861	6.325	3.396	2.773	6.169	3.581	2.900	6.480^b	3.697	2.919	6.616
Standardisierte Erkrankungsrate (je 100.000 Personen)											
6,1	3,9	k. A.	5,8	3,7	k. A.	6,0	3,9	k. A.	5,8	3,9	k. A.
<p>a: Basierend auf der Annahme, dass 97,3% der Patienten aus der Gruppe ICD-10 C90 auf die Diagnosegruppe ICD-10 C90.0 entfallen, wurden 2,7% abgezogen.</p> <p>b: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N=1 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich</p> <p>ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; k. A.: keine Angabe</p> <p>Quelle: (82, 83), eigene Berechnungen</p>											

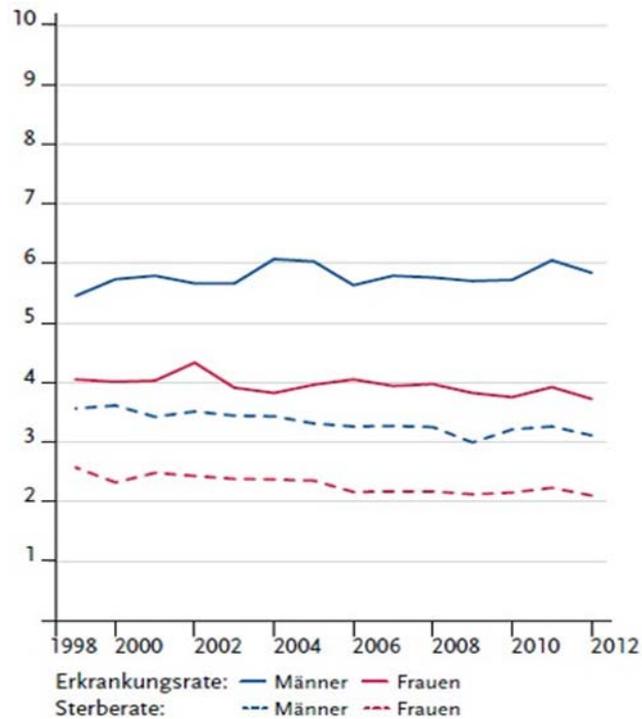
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter stark an (Abbildung 3-3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (82).



Quelle: (82)

Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2011-2012 je 100.000 Einwohner)

Die RKI-Daten zeigen, dass die altersstandardisierten Erkrankungsrate zwischen 1999 und 2012 bei Männern und Frauen nahezu konstant sind, während die Sterberate bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sind (Abbildung 3-4, (82)). In einem Zeitraum von zehn Jahren (2001 bis 2010) ist die durchschnittliche Zeit von der Diagnosestellung bis zum Tod um 1,5 Jahre gestiegen (2001-2005: 4,6 Jahre, 2006 bis 2010: 6,1 Jahre) (9).



Quelle: (82)

Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012 je 100.000

Prävalenz des Multiplen Myeloms

In seiner aktuellen Publikation stellt das RKI eine 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 dar. Diese beträgt für Männer 11.096 und für Frauen 9.227, was zu einer Gesamtanzahl von 20.323 Erkrankten führt. Es wird keine Prognose über die Prävalenz zu einem späteren Zeitpunkt angegeben (83). Über eine Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD stellt das RKI inzwischen außerdem Daten zur 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 zur Verfügung (84), auf die auch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib mit Verfahrensbeginn am 15.01.2017 explizit hinweist (85). Diese beträgt für Männer 15.347 und für Frauen 13.034, was zu einer Gesamtanzahl von 28.381 Erkrankten führt. Auch hier findet sich keine Prognose über die Prävalenz zu einem späteren Zeitpunkt (84).

Auf Seiten der vom RKI publizierten Daten existieren methodische Limitationen, da für die Berechnung der 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz nur inzidente Fälle der vergangenen fünf bzw. zehn Jahre herangezogen werden und von dieser Summe die Sterbefälle ausgeschlossen werden. Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten, werden nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Unterschätzung. Auf Basis dieser Limitationen stellt die 10-Jahres-Prävalenz (= Anzahl der Fälle mit einer Erstdiagnose des Multiplen Myeloms abzüglich der Sterbefälle aus den Jahren 2004-2013) im Vergleich zur 5-Jahres-Prävalenz die derzeit beste Grundlage zu Prävalenzschätzungen des Multiplen Myeloms dar und wird aus diesem Grund in den folgenden Berechnungen zu Grunde gelegt. In der nachfolgenden Tabelle 3-7 sind die Angaben des RKI zur 10-Jahres-Prävalenz wiedergegeben (84).

Tabelle 3-7: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2013

2013		
Männer	Frauen	Gesamt
10-Jahres-Prävalenz ICD-10 C90		
15.347	13.034	28.381
Davon: 10-Jahres-Prävalenz ICD-10 C90.0 ^a		
14.933	12.682	27.615
a: Geschätzt; basierend auf der Annahme, dass 97,3% der inzidenten Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden 2,7% bei der Berechnung der Prävalenz abgezogen. ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quelle: (84)		

Das RKI hat basierend auf den Daten von 2011-2012 errechnet, dass zehn Jahre nach der Diagnose noch ca. 22% der Patienten leben (absolute Überlebensrate für Männer 22% (7%-26%) und für Frauen 22% (18%-27%)) (82). Eine korrekte Angabe der Prävalenz würde voraussetzen, dass die Anzahl der Patienten, die 10 Jahre und länger erkrankt sind, bekannt wäre. Mit dem Ziel den methodischen Limitationen der vom RKI publizierten Daten entgegenzuwirken, wird daher die Anzahl an Patienten, die 10 Jahre und länger erkrankt sind, geschätzt und zur 10-Jahres-Prävalenz hinzuaddiert. Der allgemeinen Definition nach ergibt sich daraus die Prävalenz im Jahr 2013.

Zur Schätzung der Anzahl an Patienten, die 10 Jahre und länger erkrankt sind, wird die 10-Jahres-Überlebensrate mit der 10-Jahres-Prävalenz multipliziert. Dieses Vorgehen birgt verschiedene Unsicherheiten, stellt vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Daten allerdings die bestmögliche Näherung dar. Eine Unsicherheit besteht darin, dass die 10-Jahres-Überlebensrate sich nur auf neu diagnostizierte Patienten bezieht. In der beschriebenen Näherung wird diese Rate jedoch auf die 10-Jahres-Prävalenz übertragen, die nicht nur neu diagnostizierte, sondern auch innerhalb der zehn Jahre zuvor erkrankte Patienten erfasst. Darüber hinaus sind derzeit keine anderen Daten als die publizierten Überlebensraten aus den Jahren 2011/2012 verfügbar (82). Aufgrund der Entwicklungen im Multiplen Myelom mit leicht rückläufigen Sterberaten (Abbildung 3-4) ist davon auszugehen, dass die Überlebensraten in den Folgejahren weiter leicht ansteigen werden. Den Unsicherheiten wird in der folgenden Berechnung entgegnet, indem die Spannen der 10-Jahres-Überlebensraten (Männer 7%-26%, Frauen 18%-27%) in die Berechnung mit einbezogen werden. Daraus ergibt sich, dass 1.074-3.990 männliche Patienten und 2.346-3.519 weibliche Patienten bereits länger als zehn Jahre erkrankt sind und zur 10-Jahres-Prävalenz hinzuaddiert werden müssen. Für Männer ergibt sich dadurch eine Prävalenz von 16.421-19.337 und für Frauen eine Prävalenz von 15.380-16.553, was zu einer Gesamtzahl von 31.801-35.890 Erkrankten im Jahr 2013 führt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Schätzung der Prävalenz im Jahr 2013 des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)

2013		
Männer	Frauen	Gesamt
Prävalenz ICD-10 C90		
16.421-19.337	15.380-16.553	31.801-35.890
Davon: Prävalenz ICD-10 C90.0^a		
15.978-18.815	14.965-16.106	30.942^b-34.921
a: Geschätzt; basierend auf der Annahme, dass 97,3% der inzidenten Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden 2,7% bei der Berechnung der Prävalenz abgezogen. b: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N=1 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quelle: eigene Berechnungen		

Diese Angaben zur Prävalenz sind mit Unsicherheiten verbunden (Tabelle 3-11). Eine Krankenkassendatenanalyse von Tomeczkowski et al., wonach die Prävalenz des Multiplen Myeloms bereits im Jahr 2010 bei ca. 34.000 lag, deutet darauf hin, dass es sich weiterhin um eine Unterschätzung handeln könnte (86). Gleichermaßen könnte es sich um eine Überschätzung handeln, da sich die 10-Jahres-Überlebensrate laut RKI auf Patienten nach Erstdiagnose bezieht, d. h. auf neu diagnostizierte Patienten. Diese Rate wurde hier als Näherung auf die 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 übertragen, die nicht nur neu diagnostizierte, sondern auch innerhalb der zehn Jahre zuvor erkrankte Patienten erfasst (s. auch Nutzenbewertung von Elotuzumab vom 29.08.2016 (87)). Diesem Umstand wurde durch Einbeziehen der vergleichsweise weiten Spannen für die absoluten Überlebensraten nach zehn Jahren von Männern und Frauen Rechnung getragen. Zusammenfassend erscheint diese Schätzung zur Prävalenz auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten als gute Näherung.

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

Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2022

Die Berechnung der Inzidenz für die nächsten fünf Jahre ist mit großen Unsicherheiten verbunden, da keine ausreichende Datenbasis zur Verfügung steht, aus der sich eine eindeutige Ableitung ergibt. Eine eigene Berechnung kann daher sowohl eine Unter- als auch Überschätzung darstellen. Die Schwierigkeit bei der Vorhersage der Inzidenz zeigt sich auch in den vergangenen Berichten des RKI. Die Prognosen der kommenden Jahre werden mit jeder Veröffentlichung in größerem Umfang korrigiert. Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen, welche seit Aufzeichnungsbeginn in den Daten sichtbar sind, können keine plausiblen Begründungen hergeleitet werden. Daher scheint es legitim, eine lineare Steigerungsrate als konservative Methode anderen Modellierungsformen vorzuziehen.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Bevölkerungsentwicklung prognostiziert das RKI für das Jahr 2016 eine steigende Anzahl von Neuerkrankungen mit 3.800 Männern und 3.000 Frauen (82). Um die aktuelle Inzidenz für das Jahr 2017 und die nächsten fünf Jahre zu prognostizieren, werden die Daten der letzten fünf verfügbaren Jahre zugrunde gelegt. Es wird ein Mittelwert gebildet, der in der weiteren Berechnung fortgeführt wird.

Demzufolge beträgt die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate 2,0% zwischen den Jahren 2009 und 2013. Aktuellere Daten sind nicht vorhanden. Wird die Steigerungsrate weiter fortgeführt, so ergeben sich für die Diagnosegruppe ICD-10 C90 und ICD-10 C90.0 folgende Zahlen für das Jahr 2017 bis 2022 (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0), für die Jahre 2017 bis 2022 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 2,0%

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Männlich	3.876	3.954	4.033	4.114	4.196	4.280
Weiblich	3.060	3.121	3.183	3.247	3.312	3.378
Gesamt	6.936	7.075	7.217^b	7.361	7.508	7.658
Davon: Neuerkrankungen ICD-10 C90.0^a	6.749	6.884	7.022	7.162	7.305	7.451
<p>a: Geschätzt; basierend auf der Annahme, dass 97,3% der Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden 2,7% abgezogen.</p> <p>b: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N=1 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich</p> <p>ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</p> <p>Quelle: eigene Berechnungen</p>						

Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2022

Aktuelle Angaben zur Prävalenz des Multiplen Myeloms basierend auf Krebsregisterdaten oder Primärliteratur sind für Deutschland nicht vorhanden. Gemäß den vorherigen Ausführungen liefert eine Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD die 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013, die als derzeit beste Grundlage zur Schätzung der Prävalenz angesehen wird. Da jedoch aus den Vorjahren keine 10-Jahres-Prävalenz berichtet wurde, wird zur Berechnung der Steigerungsrate die 5-Jahres-Prävalenz der letzten fünf Berichtsjahre zu Grunde gelegt. Dieses Vorgehen erscheint legitim, da es sich dabei wiederum um die derzeit besten verfügbaren Daten für eine valide Herleitung einer Steigerungsrate handelt. Für eine Schätzung der Prävalenz für das Jahr 2017 bis 2022 wurde das analoge Vorgehen zur Berechnung der Inzidenz gewählt. Die durchschnittliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz beträgt im Mittel gerundet 4,3%. Diese Steigerungsrate wird als Näherung auf die aus der 10-Jahres-Prävalenz und den absoluten Überlebensraten nach zehn Jahren (wie unter „Prävalenz des Multiplen Myeloms“ bereits erläutert) geschätzte Prävalenz in 2013 übertragen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2017 bis 2022 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 4,3%

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Weiblich	18.200- 19.589	18.983- 20.431	19.799- 21.310	20.650- 22.226	21.538- 23.182	22.464- 24.179
Männlich	19.432- 22.883	20.268- 23.867	21.140- 24.893	22.049- 25.963	22.997- 27.079	23.986- 28.243
Gesamt	37.634^b- 42.473^b	39.252^b- 44.299^b	40.940^b- 46.204^b	42.700^b- 48.191^b	44.536^b- 50.263^b	46.451^b- 52.424^b
Davon: Prävalenz ICD-10 C90.0^a	36.618- 41.326	38.192- 43.103	39.835- 44.956	41.547- 46.890	43.334- 48.906	45.197- 51.009

a: Geschätzt; basierend auf der Annahme, dass 97,3% der inzidenten Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden 2,7% bei der Berechnung der Prävalenz abgezogen.
b: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N=1 oder 2 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Quelle: eigene Berechnungen

Fazit

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz sind mit großen Unsicherheiten behaftet. Eine Darstellung der Unsicherheiten wird in Tabelle 3-11 zusammengefasst. Die Annahme einer linearen Steigerungsrate für die Inzidenz scheint aufgrund starker Schwankungen über die letzten Jahre in den Veröffentlichungen des RKI insgesamt mit einer stärkeren Unsicherheit behaftet als im Falle der Berechnungen zur Prävalenz. Da die weiteren Herleitungen in Modul 3A Abschnitt 3.2.4 auf den in diesem Abschnitt erfolgten Berechnungen zur Prävalenz im Jahr 2017 basieren, erscheint es angebracht, die berechneten Daten der Versorgungsrealität in Deutschland gegenüberzustellen. Dazu wurden von Janssen Analysen von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Auftrag gegeben.

Eine Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenkassen wurde durch die Arvato Health Analytics GmbH durchgeführt (88). Die Datengrundlage bilden 3,5 Millionen Versicherte aus sieben Krankenkassen (z. B. BKK, Ersatzkrankenkassen). Für die Analyse mussten die Versicherten im Zeitraum von 2009 bis 2014 durchgängig beobachtbar gewesen sein. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden folgende Kriterien angesetzt: Die Patienten mussten im Jahr 2014 mindestens eine C90.0-Diagnose aus dem stationären Sektor oder zwei gesicherte C90.0 Diagnosen aus dem ambulanten Sektor erhalten haben (M2Q-Kriterium). Hochgerechnet auf Deutschland resultierte dies in einer Prävalenz für 2014 von 50.272 Patienten mit Multiplem Myelom in der GKV. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Daten aus dem Jahr 2014 und den berechneten Daten zum Jahr 2017 herzustellen, muss eine jährliche Steigerungsrate herangezogen werden. Der Konsistenz halber wird diejenige aus diesem Abschnitt (mit 4,3%) herangezogen. Demzufolge würde man für das Jahr 2017 insgesamt 57.041 Patienten mit Multiplem Myelom in der GKV erwarten.

Es wurde noch eine weitere Krankenkassendatenanalyse aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef, vormals Health Risk Institute (HRI)), die Krankenkassendaten von ca. 4 Millionen Versicherten von ungefähr 75 verschiedenen Krankenkassen enthält, durchgeführt (89). Zur Bestimmung der Prävalenz für 2014 wurden alle Individuen der InGef Forschungsdatenbank eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014 am Multiplen Myelom erkrankt sind und die im gesamten Beobachtungszeitraum (01. Januar 2009 bis 31. Dezember 2014) durchgängig beobachtbar waren und somit nicht vor dem 01. Januar 2015 verstorben sind. Patienten unter 15 Jahren wurden von der Analyse ausgeschlossen, da Daratumumab nur für erwachsene Patienten zugelassen ist, die Daten aber nur kumuliert für Patienten zwischen 15 und 19 Jahren abgerufen wurden. Da das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 73 Jahren liegt (82), ist davon auszugehen, dass nur in sehr vereinzelt Fällen Kinder und Jugendliche am Multiplen Myelom erkranken. Dies wird durch die Angaben des RKI gestützt, die sogar in der breiten Altersgruppe der 0 bis 45-Jährigen (inkl. der unter 18-Jährigen) angibt, dass diese Altersgruppe mit 2% der Fälle äußerst selten ist. Kinder und Jugendliche dürften also nur in Ausnahmefällen betroffen sein und benötigen keine Berücksichtigung in Form einer gesonderten Berechnung. Der Einschluss von 15- bis 17-Jährigen in die Analyse dürfte demnach auch nicht zu größeren Unsicherheiten führen.

Aus der Analyse ergab sich eine Prävalenz im Jahr 2014 für die GKV-Versichertenpopulation von 44.945-49.064 Patienten. Von dieser Prävalenz werden, wie in diesem Abschnitt aus Daten der Landeskrebsregister bereits hergeleitet, 2,7% abgezogen, um nur die Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD10 C 90.0) zu quantifizieren. Diese 2,7% wurden aus Daten der Landeskrebsregister aus dem Jahr 2013 hergeleitet. Für 2014 sind bisher nur Daten aus den Landeskrebsregistern Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen vorhanden, wodurch die Herleitung aus den Daten des Berichtsjahres 2013 aus sieben Krebsregistern als robuster erscheint. Insgesamt handelt es sich um einen Wert, von dem nicht zu erwarten ist, dass er sich in den Folgejahren wesentlich verändert. Auf Basis der ohnehin bestehenden Unsicherheit erscheint es als legitim diesen Anteil auch für Daten aus 2014 anzuwenden. Dies führt zu einer Prävalenz für die GKV-Versichertenpopulation von 43.731-47.739. Um auch hier eine Vergleichbarkeit zwischen den Daten aus dem Jahr 2014 und den berechneten Daten zum Jahr 2017 herzustellen, muss eine jährliche Steigerungsrate herangezogen werden. Der Konsistenz halber wird diejenige aus diesem Abschnitt (mit 4,3%) herangezogen. Demzufolge würde man auf Basis dieser Analyse für das Jahr 2017 insgesamt 49.618-53.840 prävalente Patienten mit Multiplem Myelom in der GKV-Versichertenpopulation erwarten.

Diese Ergebnisse zur Prävalenz aus den beiden beschriebenen Krankenkassendatenanalysen decken sich gut miteinander, wodurch die Ergebnisse aus diesen Analysen insgesamt als verlässlich angesehen werden. Sie deuten darauf hin, dass es sich bei der in diesem Abschnitt hergeleiteten Prävalenz im Jahr 2017 weiterhin um eine Unterschätzung handelt. Da bei den Daten des RKI als öffentlicher Datensammlung von epidemiologischen Daten von einer hohen methodischen Konsistenz ausgegangen wird, werden sie zur Herleitung der Prävalenz zunächst bevorzugt und die daraus resultierenden Ergebnisse dieses Abschnitts für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.

Tabelle 3-11: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Schätzung der Patienten mit einer ICD-10 C90.0 Diagnose	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten nur in sieben der Landeskrebsregister erhältlich • Daten bilden ca. die Hälfte aller Neuerkrankungen ab • Hochrechnung beinhaltet die Annahme, dass die Zahl auf andere Regionen in Deutschland übertragbar ist • Übertragung von Inzidenz auch auf die Prävalenz birgt Unsicherheiten
1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des RKI • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Veralteter Datenstand (2013) erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
1-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung, keine Zählung • RKI- Daten mit methodischer Limitation: Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten, werden nicht berücksichtigt • Durch Einberechnen der publizierten absoluten Überlebensraten Näherung an tatsächliche Prävalenz • Überschätzung möglich, da die 10-Jahres-Überlebensrate von neu diagnostizierten Patienten auf die 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 übertragen wurde, die nicht nur neu diagnostizierte, sondern auch innerhalb der zehn Jahre zuvor erkrankte Patienten erfasst • Nur absolute Überlebensraten aus 2011-2012 zur Berechnung verfügbar • Veralteter Datenstand der 10-Jahres-Prävalenz (2013) erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr • Krankenkassendatenanalysen deuten auf eine deutliche Unterschätzung hin
Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2022	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur veraltete und unvollständige Datenbasis verfügbar • Prognosen der kommenden Jahre werden mit jeder Veröffentlichung des RKI in größerem Umfang korrigiert • Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen, welche seit Aufzeichnungsbeginn in den Daten sichtbar sind, können keine plausiblen Begründungen hergeleitet werden. • Die Annahme der linearen jährlichen Steigerungsrate birgt ein gewisses Risiko für eine abweichende Berechnung der Inzidenzzahlen bis 2022
Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2022	<p>Wahrscheinlich Unterschätzung</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine ausreichende Datenbasis verfügbar • Zur Berechnung der Steigerungsrate wurden die 5-Jahres-Prävalenzen der letzten fünf Berichtsjahre zu Grunde gelegt und die Annahme getroffen, dass sie auf die 10-Jahresprävalenz (unter Hinzuziehen der absoluten Überlebensraten nach 10 Jahren) übertragen werden kann • Die Annahme der linearen jährlichen Steigerungsrate birgt ein gewisses Risiko für eine abweichende Berechnung der Prävalenzzahlen bis 2022 • Ergebnisse aus zwei verschiedenen Krankenkassendatenanalysen deuten auf eine deutliche Unterschätzung hin
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; RKI: Robert-Koch-Institut	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-12: 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)
Daratumumab	16.215-28.871	14.091-25.089
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Übersicht der Berechnungsschritte

Die Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Analog zur Prävalenz und Inzidenz liegt auch für die Zielpopulation keine Datenquelle vor, die diese in der Anzahl der Patienten quantifiziert. Daher ist es nur möglich sich über eine Schätzung der Populationsgröße zu nähern. Für eine Abschätzung erfolgt die Berechnung in unterschiedlichen Schritten, die aus dem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.

Die einzelnen Schritte können, wie in Abbildung 3-5 dargestellt, abgeleitet werden:

- 1. Schritt: Die Basis bildet die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Prävalenz der Diagnosegruppe ICD-10 C90 im Jahr 2017.
- 2. Schritt: Die Prävalenz wurde bereits im vorigen Abschnitt auch für die Patienten mit Multiplem Myelom ICD-10 C90.0 im Jahr 2017 berechnet.
- 3. Schritt: Es folgt eine Schätzung der therapiebedürftigen Patienten, die im Rahmen der Regelversorgung außerhalb klinischer Studien behandelt werden.
- 4. Schritt: Da das Anwendungsgebiet eingeschränkt ist auf Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, werden nur Patienten eingeschlossen, welche sich mindestens in der Zweitlinientherapie befinden. Eine weitere Einschränkung ist nicht erforderlich, da nach erfolgreicher Erstlinientherapie sowohl eine Re-Therapie mit dem gleichen Wirkstoff als auch eine Therapie mit einem Wirkstoff aus einer anderen Substanzklasse erfolgen kann.
- 5. Schritt: Es wird der Anteil der GKV-Patienten berechnet.

Die auf diese Weise berechneten Ergebnisse werden der Versorgungsrealität aus einer Analyse von Routinedaten der GKV gegenübergestellt.

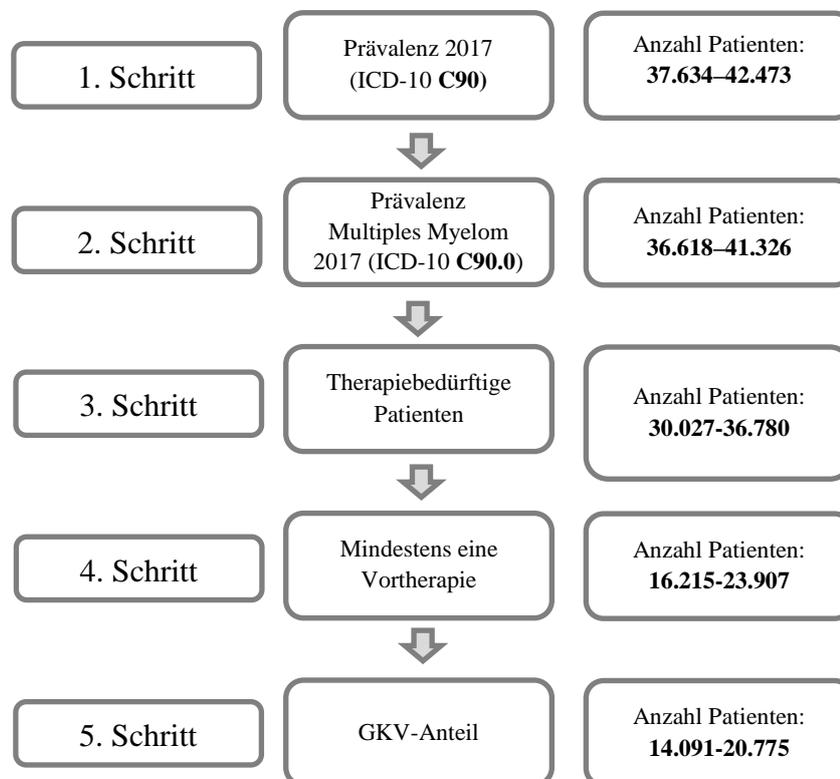


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation von Daratumumab

Detaillierte Darstellung der Berechnungsschritte

1. Schritt: Prävalenz 2017

Die Prävalenz im Jahr 2017 ist bereits in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet und dargestellt worden: Im Jahr 2017 wird damit gerechnet, dass 37.634-42.473 Patienten an einer C90-Diagnose erkrankt sein werden. Es handelt sich hierbei um eine Weiterführung der Prognose für 2017 basierend auf den veröffentlichten 5-Jahres-Prävalenzen vom RKI für die letzten fünf verfügbaren Berichtsjahre (2009 bis 2013). Die daraus resultierende Steigerungsrate wurde auf die geschätzte Prävalenz für das Jahr 2013 übertragen, die sich aus der zum ersten Mal verfügbaren 10-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2013 und auf Basis der absoluten Überlebensrate nach zehn Jahren, verfügbar aus den Berichtsjahren 2011-2012, errechnet hatte. Ein Ausmaß der Über- bzw. Unterschätzung kann nicht angegeben werden, da z. B. genaue Überlebensdaten für den Zeitraum >10 Jahre nach Erstdiagnose fehlen, zudem basieren auch die Inzidenzzahlen des RKI auf Schätzungen und weisen keine Vollständigkeit auf. Jegliche Berechnung hierzu müsste demzufolge auf Annahmen basieren, die zu starken Unsicherheiten führen. Den Unsicherheiten wird wie in Abschnitt 3.2.3 bereits beschrieben durch die Angabe einer Spanne Rechnung getragen. Deshalb wird im Folgenden die Spanne von 37.634-42.473 Patienten in den Berechnungen zugrunde gelegt.

2. Schritt: Anteil Patienten mit Multiplem Myelom

In Abschnitt 3.2.3 ist bereits – basierend auf Informationen von sieben Landeskrebsregistern – ein Anteil von Patienten mit Multiplem Myelom ermittelt worden: Von allen neuerkrankten Patienten mit einer ICD10 C90-Diagnose, hatten 97,3% Patienten die Diagnose Multiples Myelom. (ICD10 C90.0). Da die Berechnung des Anteils des Multiplen Myeloms auf Informationen von knapp der Hälfte aller Neuerkrankungen des Jahres 2013 beruht, wird der Wert als hinreichend robust für den Anteil der neuerkrankten Patienten mit Multiplem Myelom angenommen. Der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom sollte in der bereits erkrankten (prävalenten) Gesamtheit annähernd konstant sein. Von den 37.634-42.473 Patienten werden also 2,7% (1.016-1.147 Personen) abgezogen, so dass nach diesem Berechnungsschritt noch 36.618-41.326 Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom verbleiben.

3. Schritt: Therapiebedürftige Patienten

Es wurden einige größere Patientengruppen identifiziert, die nicht therapiebedürftig sind und daher nicht in die Zielpopulation fallen. Patienten mit einem SMM (Smoldering Multiple Myeloma), Patienten, welche im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden (und damit nicht zu Lasten der GKV fallen) und solche, die keine Therapie wünschen, werden aus der Zielpopulation herausgerechnet. Der Anteil der Patienten mit einem SMM wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mit einer Spanne von 8-15% quantifiziert (90-92). Diese Daten beziehen sich auf eine Schätzung des SMM-Anteils an neuerkrankten Myelom-Patienten. Auch wenn eine Übertragung des Anteils auf die Prävalenz mit Unsicherheiten verbunden ist, so erscheint dies doch als valide Schätzung auf Basis der Tatsache, dass keine besseren Daten verfügbar sind. Die bestehenden Unsicherheiten werden bereits mit der Darstellung der Spanne (8-15%) dargestellt.

Ein Teil der Patienten, insbesondere in der Rezidivtherapie, ist in klinische Studien eingeschlossen, wodurch keine GKV-Leistungen in Anspruch genommen werden. Angaben zum Anteil dieser Patienten finden sich z. B. im Therapy Monitor Multiple Myeloma (93). Der Therapiemonitor ist eine retrospektive Erhebung von Therapiedaten aus Universitätskliniken, außeruniversitären Kliniken und onkologischen Praxen. Durchgeführt wurde die Datenerhebung von dem Marktforschungsinstitut Oncology Information Service (O.I.s.) im Jahr 2016 mit Hilfe von 52 Zentren, die auswertbare Daten von 867 Patienten beigesteuert haben. Das Einschlusskriterium war eine gesicherte Diagnose des Multiplen Myeloms und eine Therapieentscheidung im ersten Halbjahr 2016. Nach Ausschluss der Daten der Erstlinientherapie, da sie nicht in das zu bewertende Anwendungsgebiet fallen, erhält man einen gewichteten Wert von 3% Studienteilnehmer, welche ihre Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erhalten (93) (Folie 46 und 54). Des Weiteren gibt es Patienten, welche keine Therapie wünschen. Laut einer Analyse von Raab et al. basierend auf 435 befragten Ärzten aus sieben europäischen Ländern (inkl. Deutschland) lässt sich europaweit dieser Anteil auf ca. 0,4% beziffern (94). Dieser Anteil ergibt gerundet 0% und ist somit in der Gesamtschau zu vernachlässigen. Addiert man den Anteil der Patienten mit SMM, und den Anteil von Patienten, welche im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden, so erhält man einen Anteil von 11-18%. Von den 36.618-41.326 Patienten aus Schritt 2 werden nach unten 18% d. h. 6.591 und nach oben 11% d. h. 4.546 Patienten abgezogen, um die Spanne den Unsicherheiten gerecht werdend möglichst groß zu halten. Somit verbleiben 30.027 bis 36.780 Patienten in diesem Berechnungsschritt. Das Anwendungsgebiet von Daratumumab sieht nur Erwachsene vor. Da das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 73 Jahren liegt (82), ist davon auszugehen, dass nur in sehr vereinzelt Fällen Kinder und Jugendliche am Multiplen Myelom erkranken. Dies wird durch die Angaben des RKI gestützt, die sogar in der breiten Altersgruppe der 0 bis 45-Jährigen (inkl. der unter 18-Jährigen) angibt, dass diese Altersgruppe mit 2% der Fälle äußerst selten ist. Kinder und Jugendliche dürften also nur in Ausnahmefällen betroffen sein und benötigen keine Berücksichtigung in Form einer gesonderten Berechnung.

4. Schritt: Patienten mit mindestens einer Therapie

Laut Anwendungsgebiet ist Daratumumab bei Patienten indiziert, welche bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Patienten mit einer Erstlinientherapie sind somit von den Berechnungen auszuschließen. Für die Quantifizierung der Erstlinienpatienten wurden erneut die Daten des Therapiemonitors Multiples Myelom herangezogen. Bei dieser Erhebung war das einzige Einschlusskriterium eine Therapieentscheidung im ersten Halbjahr des Jahres 2016. Bei der so erhobenen Stichprobe befanden sich 35% der Patienten in der Erstlinientherapie (93). Dies ist vergleichbar mit der Publikation von Raab et al., die einen Anteil von 46% an Patienten mit Erstlinientherapie ermittelten (94). Es werden daher 35-46% von der Spanne abgezogen, was in 16.215-23.907 Patienten resultiert.

5. Schritt: Anteil Patienten in der GKV

Der Anteil der GKV-Population liegt bei 86,9%, basierend auf 71,4 Millionen GKV-Versicherten (Stand März 2017) bei einer Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (Stand 2015) in Deutschland (95, 96). Nach Abzug von 13,1% beträgt die berechnete Zielpopulation somit 14.091-20.775 Patienten.

Zusammenfassung und Diskussion der Berechnungen

Die einzelnen Schritte zur Berechnung sind aus verschiedenen Gründen mit großen Unsicherheiten behaftet, welchen auch durch die Darstellung einer Spanne nicht vollumfänglich Rechnung getragen werden kann. Schon die Basis der Berechnung (10-Jahres-Prävalenz und absolute Überlebensraten) birgt Unsicherheiten, da es sich bisher um keine vollständige Zählung handelt. Darüber hinaus sind die Sterberaten beim Multiplen Myelom rückläufig. Für die einzelnen Berechnungsschritte mussten unterschiedliche Quellen zur Bestimmung der Anteile herangezogen werden, welche wiederum Unterschiede in den Erhebungsmethoden und der ausgewählten Stichprobe mit sich bringen.

Das Ergebnis weicht deutlich von den Angaben aus den G-BA-Beschlüssen zu den Wirkstoffen Carfilzomib, Elotuzumab und Ixazomib ab, die ein vergleichbares Indikationsgebiet aufweisen (97-99). Die drei Wirkstoffe werden jeweils zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason gegeben, Carfilzomib kann zusätzlich mit Dexamethason alleine gegeben werden (separater Beschluss) (79-81). Die Anwendungsgebiete der vier Therapieregime umfassen erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Die Unterschiede wurden als so geringfügig eingestuft, dass der G-BA bezüglich der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit „ca. 4.700 bis 7.000 Patienten“ zu dem gleichen Schluss kam. Die Beschlüsse basieren auf Nutzenbewertungsverfahren mit Beginn am 15.12.2015 (Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason), 01.06.2016 (Elotuzumab), 01.08.2016 (Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason alleine) und 15.01.2017 (Ixazomib).

In den jeweiligen Nutzenbewertungen zu den genannten Wirkstoffen kam das IQWiG jeweils zu dem Ergebnis, dass die Herleitung der Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet und durch eine teilweise mangelnde Nachvollziehbarkeit bzw. Unsicherheit der Datengrundlage nicht abschließend zu bewerten war (85, 87, 91). Häufiger Kritikpunkt war, dass die zur Herleitung verwendete 5-Jahresprävalenz des RKI ausschließlich Patienten berücksichtigt, die innerhalb der letzten fünf Jahre neu erkrankt sind. Damit werden diejenigen Patienten vernachlässigt, die länger als fünf Jahre erkrankt sind. Diesem Punkt wird in der Berechnung in Abschnitt 3.2.3 dieses Dokuments Rechnung getragen, wodurch sich höhere Prävalenzzahlen als bisher ergeben. Aufgrund dieser deutlichen Abweichungen zu den bereits vorhandenen Nutzenbewertungen erscheint es angebracht, die berechneten Daten der Versorgungsrealität in Deutschland gegenüberzustellen.

Eine Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenkassen durch die Arvato Health Analytics GmbH wurde unterstützend durchgeführt (88). Die Datengrundlage bilden 3,5 Millionen Versicherte aus sieben Krankenkassen (z. B. BKK, Ersatzkrankenkassen). Für die Analyse mussten die Versicherten im Zeitraum von 2009 bis 2014 durchgängig beobachtbar gewesen sein. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden folgende Kriterien angesetzt: die Patienten mussten im Jahr 2014 mindestens eine C90.0-Diagnose aus dem stationären Sektor oder zwei gesicherte C90.0 Diagnosen aus dem ambulanten Sektor erhalten haben (M2Q-Kriterium). Hochgerechnet auf Deutschland resultierte dies in einer Prävalenz für 2014 von 50.272 Patienten mit Multiplem Myelom in der GKV. Zur Bestimmung der Anzahl jener Patienten, welche tatsächlich therapiebedürftig sind, wurden zum Vergleich neben den oben genannten Diagnosekriterien nur solche Patienten eingeschlossen, welche zusätzlich mindestens eine Verschreibung eines Myelom-spezifischen Arzneimittels erhalten haben (z. B. Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid). Dieses Kriterium schließt jegliche Fehlkodierung aus, betrachtet allerdings auch nur jene Patienten, die im Jahr 2014 eine Therapie erhalten haben und lässt diejenigen außer Acht, die sich gerade in einer therapiefreien Phase befinden (z. B. aufgrund einer Remission). Dies resultierte in einer Prävalenz für 2014 von 12.778. Die Analyse ergab darüber hinaus, dass sich im Jahr 2014 insgesamt 56% der Patienten in der Erstlinientherapie befanden (88). Zieht man diesen Anteil von den genannten 1-Jahresprävalenzen ab, erhält man 5.622-22.120 Patienten, welche 2014 bereits eine Vortherapie erhalten haben (Schritt 4). Der Schritt der Berechnung des GKV-Anteils (Schritt 5) entfällt an dieser Stelle, da es sich bereits um Routinedaten der GKV handelt. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Daten aus dem Jahr 2014 und den berechneten Daten zum Jahr 2017 herzustellen, muss eine jährliche Steigerungsrate herangezogen werden. Der Konsistenz halber wird diejenige aus Abschnitt 3.2.3 (mit 4,3%) herangezogen. Demzufolge würde man für das Jahr 2017 insgesamt 6.379-25.098 Patienten erwarten, eine größere Spanne als auf Basis der Daten des RKI geschätzten Werte (14.091-20.775 Patienten). Der untere Schätzer der Routinedatenanalyse (6.379) erscheint sehr klein im Vergleich zu dem des RKI-Datenmodells (14.091). Der Grund kann in dem Einschlusskriterium der medikamentösen Verschreibung liegen, welche Patienten ohne aktuelle Therapie ausschließt und dadurch eine sehr deutliche Verringerung der Schätzung der Prävalenz zur Folge hat.

Bereits in Abschnitt 3.2.3 wurde diskutiert, dass es sich bei den Schätzungen zur Prävalenz des Multiplen Myeloms eher um Unterschätzungen handelt. Der untere Schwellenwert von 6.379 Patienten, der sich aus der Kombination von Diagnose und Therapie ergibt, ist sehr streng und beantwortet nicht ausreichend die Fragestellung. Darum erfolgt im Weiteren die Orientierung am oberen Schwellenwert von 25.089 Patienten. Auf Basis der Berechnung sowie der erfolgten Routinedatenanalyse wird folglich davon ausgegangen, dass die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bei einer Spanne von den berechneten 14.091 Patienten bis zu 25.089 Patienten aus der Routinedatenanalyse liegt. Der Anteil der Patienten in der Zielpopulation bezogen auf die Gesamtbevölkerung beträgt somit 16.215-28.871 für das Jahr 2017. Tabelle 3-13 fasst die Unsicherheiten bei der Herleitung dieser GKV-Zielpopulation zusammen.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.4

1. Schritt: Prävalenz 2017	Wahrscheinlich Unterschätzung <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung, keine Zählung • RKI- Daten mit methodischer Limitation: Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten, werden nicht berücksichtigt • Durch Einberechnen der publizierten absoluten Überlebensraten Näherung an tatsächliche Prävalenz möglich • Nur absolute Überlebensraten aus 2011-2012 zur Berechnung verfügbar • Zur Berechnung der Steigerungsrate wurde die 5-Jahres-Prävalenz der letzten fünf Berichtsjahre zu Grunde gelegt und die Annahme getroffen, dass sie auf die 10-Jahresprävalenz (unter Hinzuziehen der absoluten Überlebensraten nach 10 Jahren) übertragen werden kann • Die Annahme der linearen jährlichen Steigerungsrate ist mit Unsicherheiten verbunden
2. Schritt: Anteil Patienten mit Multiplem Myelom	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> • Daten nur in sieben der Landeskrebsregister erhältlich • Einzig verfügbare Näherung • Hochrechnung beinhaltet die Annahme, dass die Zahl auf andere Regionen in Deutschland übertragbar ist • Anteil errechnet sich aus Inzidenzangaben und wird auf Prävalenz übertragen
3. Schritt: Therapiebedürftige Patienten	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung des SMM-Anteils an neuerkrankten Myelom-Patienten (beruht auf Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid (90), seither keine neue Evidenz) • Retrospektive Erhebung von Therapiedaten, kleine Stichprobe • Annahme, dass die Ergebnisse der Erhebung auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind • Unterschiedliche Quellen
4. Schritt: Patienten mit mindestens einer Therapie	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Erhebung von Therapiedaten, kleine Stichprobe • Annahme, dass die Ergebnisse der Erhebung auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind

5. Schritt: Anteil Patienten in der GKV	Valide Schätzung wird angenommen <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Datenjahre • Aber besten, verfügbare Daten ohne Bias
Routinedatenanalyse	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage: 3,5 Millionen Versicherte aus sieben Krankenkassen • Hochrechnung beinhaltet die Annahme, dass die Zahl auf die Gesamtpopulation der Versicherten in Deutschland übertragbar ist • Mögliche Fehlkodierung kann nicht ausgeschlossen werden • Nur vollbeobachtbare Patienten (Krankenkassen-Wechsler nicht berücksichtigt)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Daratumumab	Erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Beträchtlich	14.091-25.089
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im zugelassenen Anwendungsgebiet von Daratumumab ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens beträchtlich.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen, die in Abschnitt 3.2 herangezogen wurden, umfassen folgende Quellen: Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbücher, Fachinformationen, Leitlinien, Veröffentlichungen des RKI und Landeskrebsregister sowie Datenbanken des ZfKD und verschiedener Landeskrebsregister. Für den Abschnitt 3.2.4 wurden neben Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes auch vier G-BA-Beschlüsse referenziert. Die Suche erfolgte unsystematisch als Handsuche. Die Daten wurden zuletzt am 07. Juli 2017 verifiziert. Zudem wurden von Janssen in Auftrag gegebene Analysen von Routinedaten der GKV durchgeführt und Informationen einer Datenerhebung von dem Marktforschungsinstitut O.I.s genutzt.

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. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood. 2009;113:5412-7.
2. Goldschmidt H. *Das Multiple Myelom (Plasmazytom) - Diagnose und Therapie*. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED 2011/2011.
3. Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, et al. *Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences*. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(7):1209-14.
4. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, Garcia-Larana J, et al. *Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation*. Blood. 2011;118(3):529-34.
5. Holland JF, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, Brindley CO, et al. *A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma*. Blood. 1966;27:328-42.
6. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *Multiple myeloma: II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients*. Journal of the American Medical Association. 1964;189:758-62.
7. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances*. American Journal of Hematology. 2016;91:90-100.
8. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood. 2008;111:2516-20.
9. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings. 2004;79:867-74.
10. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. *The genetic architecture of multiple myeloma*. Nature Reviews Cancer. 2012;12:335-48.
11. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2007;138:563-79.
12. Eby CS. *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias*. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-64.

13. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY*. European Journal of Haematology. 2006;77:378-86.
14. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. *Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease*. Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2014;8:407-13.
15. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Review of Hematology. 2014;7:113-25.
16. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007;21:1231-46.
17. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18:673-88.
18. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation*. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:587-600.
19. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1779-88.
20. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) ICD10:E85*. 2016.
21. Wirk B. *Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency*. Bone Marrow Transplantation. 2011;46:771-83.
22. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group*. Journal of Clinical Oncology. 2010;28:4976-84.
23. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. British Journal of Haematology. 2011;154:76-103.
24. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. International Journal of Cardiology. 2015;203:305-6.
25. Deng S, Xu Y, An G, Sui W, Zou D, Zhao Y, et al. *Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases*. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2015;15:286-91.
26. Schroers R, Zettl F, Jung W. *Multipler Myelom-Diagnostik*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2005;130:278-82.

27. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. *Leukemia*. 2006;20:1467-73.
28. Jakubowiak A. *Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy?--introduction*. *Seminars in Hematology*. 2012;49 Suppl 1:S1-2.
29. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e538-e48.
30. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:2863-9.
31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
32. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2013 [14.08.2017]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
33. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. *Der Onkologe*. 2014;20:250-6.
34. Kumar SK, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *The Lancet Oncology*. 2016;17:e328-e46.
35. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. *Blood*. 2011;117:4691-5.
36. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside*. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12:286-95.
37. Majithia N, Rajkumar SV, Lacy MQ, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. *Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents*. *Leukemia*. 2016;30:2208-13.
38. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. *Blood*. 2014;123:3073-9.

39. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma*. *Blood*. 2015;125:3059-68.
40. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. *Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis*. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51:1565-8.
41. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. *Journal of the American Medical Association Oncology*. 2016;3:28-35.
42. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. *Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence*. *Blood*. 2014;124:3043-51.
43. Landgren O, Gormley N, Turley D, Owen RG, Rawstron A, Paiva B, et al. *Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: Lessons learned at FDA-NCI roundtable symposium*. *American Journal of Hematology*. 2014;89:1159-60.
44. Hajek R. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure*. In: Hajek R, editor. *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress*: Intech; 2013.
45. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. *British Journal of Haematology*. 2016;175(2):252-64.
46. Fernandez de Larrea C, Jimenez R, Rosinol L, Gine E, Tovar N, Cibeira MT, et al. *Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma*. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49:223-7.
47. Sonneveld P, Broijl A. *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma*. *Haematologica*. 2016;101:396-406.
48. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. *Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:621-31.
49. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1195-206.
50. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. *Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America*. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:2133-42.

51. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. *Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Nature Reviews Clinical Oncology. 2015;12(1):42-54.
52. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. *Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival*. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35):5775-82.
53. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. *Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey*. Support Care Cancer. 2013;21(2):599-607.
54. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study*. Support Care Cancer. 2014;22(2):417-26.
55. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, et al. *Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry*. European Journal of Haematology. 2012;89(4):311-9.
56. Roccaro AM, Ghobrial IM. *Plasma Cell Dyscrasias*. Cancer Treatment and Research. 169. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
57. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. *Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma*. Blood. 2016;128(3):384-94.
58. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2016;375:1319-31.
59. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2016;375:754-66.
60. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.
61. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. *Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma*. New England Journal of Medicine. 2014;371(10):906-17.

62. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study*. The Lancet. 2010;376(9758):2075-85.
63. Mai EK, Bertsch U, Durig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. *Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma*. Leukemia. 2015;29(8):1721-9.
64. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2016;374:1621-34.
65. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. New England Journal of Medicine. 2008;359(9):906-17.
66. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. New England Journal of Medicine. 2015;372:142-52.
67. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cuce M, Galeano T, et al. *Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients*. Blood Advances. 2017;1(7):455-66.
68. Dimopoulos MA, Weisel K., Kaufman JL, Sonneveld P, Rizzo M, Xu Y, et al. *Efficacy of Daratumumab-based Regimens in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma – A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis*. 22nd Congress of the European Hematology Association Madrid, Spanien 2017.
69. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. *Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(12):1312-9.
70. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma*. Oncotarget. 2017;8(20):34001-17.
71. Burnette BL, Dispenzieri A, Kumar S, Harris AM, Sloan JA, Tilburt JC, et al. *Treatment trade-offs in myeloma: A survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies*. Cancer. 2013;119(24):4308-15.
72. Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M. *Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline*. Current Oncology. 2013;20(2):e136-49.

73. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. *Current treatments for renal failure due to multiple myeloma*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016;17(16):2165-77.
74. Kleber M, Ihorst G, Deschler B, Jakob C, Liebisch P, Koch B, et al. *Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients*. European Journal of Haematology. 2009;83(6):519-27.
75. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. *International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care*. Leukemia. 2014;28(5):981-92.
76. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. *Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2005;352:2487-98.
77. Celgene Europe Limited. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln*. Stand: Februar 2017. 2017.
78. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Januar 2016. 2016.
79. Amgen Europe B. V. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Dezember 2016. 2016.
80. Takeda Pharma A/S. *Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln*. Stand: November 2016. 2016.
81. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juli 2017)*. 2017.
82. RKI. Robert Koch Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012.10. Ausgabe 2015*. 2015.
83. RKI. Robert Koch Institut. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016.
84. RKI. Robert Koch Institut. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms*. 2017 [26.06.2017]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
85. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 504, Ixazomib (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Stand: April 2017. 2017.
86. Tomeczkowski J, Wirth D, C T, Knauf W. *Analysis of prevalence and treatment of multiple myeloma in german statutory sick funds claim data*. Value in Health; 2012.

87. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 426, Elotuzumab (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: August 2016.* 2016.
88. Arvato Health Analytics GmbH. *Multiples Myelom - Prävalenz und Therapieleitlinien. Projekt in Zusammenarbeit mit Janssen-Cilag. Ergebnispräsentation AP1.* 2016.
89. Xcenda GmbH. *Analyse der Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit Multiplem Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.* 2017.
90. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 351, Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid. Stand: Dezember 2015.* 2015.
91. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 367, Carfilzomib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Februar 2016.* 2016.
92. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 452, Carfilzomib (Multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Oktober 2016.* 2016.
93. O.I.s. *Oncology Information Service. TherapyMonitor. Multiple Myeloma HY1 2016 Germany.* 2016.
94. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. *Multiple myeloma: practice patterns across Europe. EHA Annual Congress Abstracts 2015:P647. New Evidence in Oncology; Oct. 3.2015. p. 13-7.*
95. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln.* 2017. Available from: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf.
96. Destatis. *Statistisches Bundesamt. 2017. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2017 [26.06.2017].* Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html;jsessionid=97858281CE5839A7BE1D69056192C97B.cae1>.
97. G-BA. *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. Stand: Dezember 2016.* 2016.
98. G-BA. *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. Stand: Juni 2016.* 2016.

99. G-BA. *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 (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). Stand: Januar 2017. 2017.*

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 werden die Jahrestherapiekosten einer Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das **Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben“** anhand von Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl Behandlungstage pro Jahr und der Behandlungsdauer, sowie zum Ressourcenverbrauch insgesamt und in Form einer Defined Daily Dose (DDD) dargestellt. Ressourcenverbräuche und Kosten für Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden ermittelt und als Jahrestherapiekosten berechnet.

Für Patienten mit Multiplem Myelom im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben“, wurde vom G-BA folgende zVT festgesetzt (1).

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Kostendarstellung wird folglich für die genannten Therapieoptionen vorgenommen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 16 mg/kg Körpergewicht (KG) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 25 mg 1 x täglich an den Tagen 1-21	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 40 mg 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 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)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei- und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1,3 mg/m ² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21-Tage-Zyklen) <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1 x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		40 mg 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m ² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Dexamethason		20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m ² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Bortezomib		Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m ² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen		
Peg. lip. Doxorubicin		30 mg/m ² an Tag 4 für 8 Zyklen	8	1

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)
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in den Zyklen 1 & 2 Ab Zyklus 3: 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15 <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 bis 4 <u>Folgejahre:</u> 2
Lenalidomid		25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg oral an den Tagen 1, 8, 15, 22 in den Zyklen 1 & 2 Ab Zyklus 3: 28 mg oral an den Tagen 1 und 15 40 mg oral an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg oral an den Tagen 1 und 15 40 mg oral an den Tagen 8 und 22	13	4
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>				

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

In Tabelle 3-15 wird sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Bortezomib und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei der kontinuierlichen Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden pro Patient und Jahr 365 Tage bzw. 52 Wochen angesetzt. Bei allen Therapieoptionen mit Zyklusapplikation wird zur Ermittlung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr die Division 365 Tage durch die Dauer eines Zyklus in Tagen bzw. 52 Wochen durch die Dauer eines Zyklus in Wochen als höchstmögliche Behandlungsanzahl festgesetzt. Für die Ermittlung der Behandlungstage wird die Anzahl an Infusionstagen bzw. Tage, an denen Tabletten eingenommen werden, pro Behandlung zugrunde gelegt.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen mit einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht (KG). Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 8 wöchentlich (insgesamt 8 Dosen), in den Wochen 9 bis 24 alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Lenalidomid und Dexamethason erfolgt analog zu Daratumumab in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (2). Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral (1. Gabe an Tag 1 erfolgt i.v.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und 52 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (3).

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in einer Dosierung von 16 mg/kg KG. Die Zyklen 1 bis 8 sind dreiwöchentlich. Ab Zyklus 9 sind vierwöchentliche Zyklen vorgesehen. Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 9 wöchentlich (insgesamt 9 Dosen), in den Wochen 10 bis 24 alle 3 Wochen (insgesamt 5 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 21 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral (erste Gabe an Tag 1 erfolgt i.v.) an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus (4).

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib 4 Behandlungstage pro Zyklus, also 32 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 8 Behandlungstage pro Zyklus und 64 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason vorgegeben (3, 4).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben (2).

Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus (2). Auch in den deutschen Leitlinien wird für die Behandlung in der Rezidivsituation die Kombination Lenalidomid/Dexamethason genannt (5), wobei hier niedrig-dosiertes Dexamethason gemeint ist (6).

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und 52 Behandlungstage pro Jahr.

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird ebenfalls von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (2).

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus (4).

Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib 4 Behandlungstage pro Zyklus, also 32 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 8 Behandlungstage pro Zyklus und 64 Behandlungstage pro Jahr.

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin

Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (4).

Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet.

Es wird empfohlen Bortezomib insgesamt maximal über 8 Behandlungszyklen anzuwenden.

Bei 8 Behandlungszyklen zu je 4 Behandlungstagen ergeben sich 32 Behandlungstage insgesamt pro Jahr.

Peg. lip. Doxorubicin wird in einer Dosierung von 30 mg/m^2 an Tag 4 eines Bortezomib-Zyklus angewandt. Daraus ergeben sich 8 Behandlungstage insgesamt (7).

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (8).

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 über 2 Zyklen verabreicht. Ab Zyklus 3 erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15. Daraus ergeben sich 30 Behandlungstage im ersten Therapiejahr. In allen Folgejahren ergeben sich hieraus 26 Behandlungstage.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg oral an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 273 Behandlungstage (2).

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 30 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 26 Behandlungstagen. Ab Zyklus 3 wird Dexamethason 40 mg oral an den Tagen 8 und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 22 Behandlungstage und in allen Folgejahren 26 Behandlungstage (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 52
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei- und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1,3 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21-Tage-Zyklen) <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 64 <u>Folgejahre:</u> -

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	32
Dexamethason		20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	64
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m ² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	32
Peg. lip. Doxorubicin		30 mg/m ² an Tag 4 für 8 Zyklen	8
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in den Zyklen 1 & 2 Ab Zyklus 3: 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15 <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26

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)
Lenalidomid		25mg 1 x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg oral an den Tagen 1, 8, 15, 22 in den Zyklen 1 & 2 Ab Zyklus 3: 28 mg oral an den Tagen 1 und 15 40 mg oral an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg oral an den Tagen 1 und 15 40 mg oral an den Tagen 8 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28mg: 30 40mg: 22 <u>Folgejahre:</u> 28mg: 26 40mg: 26
<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>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	16 mg/kg KG x 70kg = 1.120 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 25.760 mg <u>Folgejahre:</u> 14.560 mg (DDD: 40 mg/Tag)
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 273	25 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 52	40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> 2.080 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	16 mg/kg KG x 70kg = 1.120 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.520 mg <u>Folgejahre:</u> 14.560 mg (DDD: 40 mg/Tag)
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -	1,3 mg/m ² KOF x 1,8 m ² = 2,34 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 74,88 mg <u>Folgejahre:</u> - (DDD: 0,45 mg/Tag)
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 64 <u>Folgejahre:</u> -	20 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.280 mg <u>Folgejahre:</u> - (DDD: 1,5 mg/Tag)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	273	25 mg	6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,8 m ² = 2,34 mg	74,88 mg (DDD: 0,45 mg/Tag)
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,8 m ² = 2,34 mg	74,88 mg (DDD: 0,45 mg/Tag)
Peg. lip. Doxorubicin		8	30 mg/m ² KOF x 1,8 m ² = 54 mg	432 mg (DDD: 3 mg/Tag)
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	10 mg/kg KG x 70 kg = 700 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21.000 mg <u>Folgejahre:</u> 18.200 mg (DDD: 50 mg/Tag)
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28mg: 30 40mg: 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg: 26 40 mg: 26	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg 40 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg x 30 = 840 mg 40 mg x 22 = 880 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg x 26 = 728 mg 40 mg x 26 = 1.040 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
<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>ATC: Anatomisch-technisch-chemische Klassifikation; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p> <p>Quelle: DDD entnommen aus Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 (10); falls nicht vorhanden individuell errechnet</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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).

In Deutschland gibt das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) die amtliche Fassung der Anatomisch-technisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen (ATC (anatomisch-technisch-chemische Klassifikation)-Index mit DDD-Angaben) gemäß § 73 Absatz 8 SGB V heraus (10). Auf die definierten Tagesdosen wird sich im Folgenden bezogen. Das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WiDO) legt für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht (KG) von 70 kg und eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,8m² zugrunde (11).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit 16 mg/kg KG dosiert (3). Unter Berücksichtigung von 70 kg mittlerem Körpergewicht ergeben sich 1.120 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr mit 23 Gaben folgen daraus 25.760 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 13 Gaben folgen daraus 14.560 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Die DDD von Daratumumab wurde vom DIMDI mit 40 mg festgelegt.

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen verfügbar: Darzalex[®] 100 mg, N1, eine Durchstechflasche und Darzalex[®] 400 mg, N1, eine Durchstechflasche (3). Für den Verbrauch für eine Gabe von 1.120 mg können drei 400 mg Packungen verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 69 Packungen (Wirkstärke 400 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 Packungen (Wirkstärke 400 mg) verbraucht.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient.

Die DDD von Lenalidomid wurde vom DIMDI mit 10 mg festgelegt.

Lenalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 25 mg verfügbar: Revlimid® 25 mg, 21 Stück (2). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr/21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Lenalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

Dexamethason

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral (erste Gabe an Tag 1 erfolgt i.v.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus (3). Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich 2.080 mg Jahresdurchschnittsverbrauch.

Die DDD von Dexamethason wurde vom DIMDI mit 1,5 mg festgelegt.

Da Dexamethason zur oralen Anwendung maximal in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung steht, muss der Patient pro Gabe 5 Tabletten zu sich nehmen (40 mg pro Behandlung/8 mg pro Tablette = 5 Tabletten pro Behandlung). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg entspricht das 255 Tabletten, da die erste Gabe i.v. erfolgt (2.080 mg pro Jahr/40 mg pro Behandlung = 52 Behandlungen pro Jahr; davon 51 orale Behandlungen pro Jahr x 5 Tabletten pro Behandlung = 255 Tabletten pro Jahr). Diese Menge kann aus 3 Packungen à 100 Tabletten entnommen werden (255 Tabletten pro Jahr/100 Tabletten pro Packung = 2,55 Packungen pro Jahr).

Für die erste Gabe i.v. ist Dexamethason als Injektionslösung in Ampullen zu je 4 mg erhältlich (wirtschaftlichste Packung zur Gabe von 40 mg: 10 Ampullen à 4 mg). Die Gabe von 40 mg kann entsprechend aus 10 Ampullen entnommen werden (40 mg pro Behandlung/4 mg pro Ampulle = 10 Ampullen pro Behandlung).

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit 16 mg/kg KG dosiert (3). Unter Berücksichtigung von 70 kg mittlerem Körpergewicht ergeben sich 1.120 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr mit 21 Gaben folgen daraus 23.520 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient. In allen Folgejahren mit 13 Gaben folgen daraus 14.560 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Die DDD von Daratumumab wurde vom DIMDI mit 40 mg festgelegt.

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, eine Durchstechflasche und Darzalex® 400 mg, N1, eine Durchstechflasche (3). Für den Verbrauch für eine Gabe von 1.120 mg können drei 400 mg Packungen verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 21 Gaben insgesamt 63 Packungen (Wirkstärke 400 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 Packungen (Wirkstärke 400 mg) verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von $1,8 \text{ m}^2$ die Wirkstoffmenge je Dosis $2,34 \text{ mg}$ Bortezomib beträgt. Bei 4 Gaben pro Zyklus ergeben sich insgesamt 32 Gaben pro Jahr und somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $74,88 \text{ mg}$.

Die DDD von Bortezomib wurde vom DIMDI mit $0,45 \text{ mg}$ festgelegt.

Bortezomib ist in der Wirkstärke $3,5 \text{ mg}$, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben pro Jahr werden somit 32 Packungen Bortezomib verbraucht.

Dexamethason

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral (1. Gabe an Tag 1 erfolgt i.v.) an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Bei 64 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg pro Patient.

Die DDD von Dexamethason wurde vom DIMDI mit $1,5 \text{ mg}$ festgelegt.

Dexamethason steht auf dem deutschen Markt in der Wirkstärke 4 mg zur Verfügung, so dass der Patient pro Gabe 5 Tabletten (20 mg pro Behandlungstag/ 4 mg pro Tablette = 5 Tabletten pro Behandlungstag) zu sich nehmen muss. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg entspricht das 315 Tabletten (erste Gabe erfolgt i.v.; 1.280 mg pro Jahr/ 20 mg pro Behandlung = 64 Behandlungen pro Jahr; davon 63 orale Behandlungen pro Jahr x 5 Tabletten pro Behandlung = 315 Tabletten pro Jahr). Diese Menge kann aus 4 Packungen zu je 100 Tabletten entnommen werden (315 Tabletten pro Jahr/ 100 Tabletten pro Packung = 3,15 Packungen pro Jahr).

Für die erste Gabe i.v. ist Dexamethason als Injektionslösung in Ampullen zu 8 mg erhältlich (wirtschaftlichste Packung zur Gabe von 20 mg : 3 Ampullen zu 8 mg). Für die Gabe von 20 mg sind entsprechend 2,5 Ampullen zu verabreichen (20 mg pro Behandlung/ 8 mg pro Ampulle = 2,5 Ampullen pro Behandlung).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient.

Die DDD von Lenalidomid wurde vom DIMDI mit 10 mg festgelegt.

Lenalidomid ist in der täglich einzunehmenden Wirkstärke von 25 mg verfügbar: Revlimid® 25 mg, 21 Stück (2). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg entspricht dies 273 Tabletten. Diese Stückzahl kann aus 13 Packungen entnommen werden (273 Tabletten pro Jahr/21 Tabletten pro Packung = 13 Packungen pro Jahr). Insgesamt werden folglich 13 Packungen Lenalidomid pro Patient und Jahr benötigt.

Dexamethason

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus (2). Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich 2.080 mg Jahresdurchschnittsverbrauch.

Die DDD von Dexamethason wurde vom DIMDI mit 1,5 mg festgelegt.

Da Dexamethason maximal in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung steht, muss der Patient pro Gabe 5 Tabletten zu sich nehmen (40 mg pro Tag/8 mg pro Tablette = 5 Tabletten pro Tag). Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.080 mg entspricht das 260 Tabletten. Diese Menge kann aus 3 Packungen à 100 Tabletten entnommen werden (260 Tabletten pro Jahr/100 Tabletten pro Packung = 2,60 Packungen pro Jahr).

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,8 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,34 mg Bortezomib beträgt. Bei 4 Gaben pro Zyklus ergeben sich insgesamt 32 Gaben pro Jahr und somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 74,88 mg (4).

Die DDD von Bortezomib wurde vom DIMDI mit 0,45 mg festgelegt.

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben pro Jahr werden somit 32 Packungen Bortezomib verbraucht.

Dexamethason

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Bei 64 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg pro Patient.

Die DDD von Dexamethason wurde vom DIMDI mit 1,5 mg festgelegt.

Dexamethason steht auf dem deutschen Markt in der Wirkstärke 4 mg zur Verfügung, so dass der Patient pro Gabe 5 Tabletten (20 mg pro Behandlungstag/4 mg pro Tablette = 5 Tabletten pro Behandlungstag) zu sich nehmen muss. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg entspricht das 320 Tabletten. Diese Menge kann aus 4 Packungen à 100 Tabletten entnommen werden (320 Tabletten pro Jahr/100 Tabletten pro Packung = 3,2 Packungen pro Jahr).

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von $1,8 \text{ m}^2$ die Wirkstoffmenge je Dosis 2,34 mg Bortezomib beträgt. Bei 4 Gaben pro Zyklus ergeben sich insgesamt 32 Gaben pro Jahr und somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 74,88 mg (4).

Die DDD von Bortezomib wurde vom DIMDI mit 0,45 mg festgelegt.

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben pro Jahr werden somit 32 Packungen Bortezomib verbraucht.

Peg. lip. Doxorubicin

Peg. lip. Doxorubicin (Caelyx®) wird mit 30 mg/m^2 an Tag 4 eines jeden Zyklus dosiert. Bei einer Körperoberfläche von $1,8 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 54 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 432 mg (7).

Die DDD vom peg. lip. Doxorubicin wurde vom DIMDI mit 3 mg festgelegt.

Peg. lip. Doxorubicin ist in einer Wirkstärke von 20 mg verfügbar. Pro Gabe werden somit 3 Packungen benötigt. Bei insgesamt 8 Zyklen ergeben sich daraus 24 Packungen pro Jahr.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg verabreicht. Daraus ergeben sich bei 70 kg Gewicht 700 mg Verbrauch pro Gabe. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 30 Gaben somit 21.000 mg verbraucht. In allen Folgejahren werden bei 26 Gaben somit 18.200 mg verbraucht (8).

Die DDD von Elotuzumab wurde vom DIMDI mit 50 mg festgelegt.

Elotuzumab steht in den Wirkstärken 300 mg und 400 mg zur Verfügung. Für eine Gabe wird daher jeweils eine Packung beider Wirkstärken benötigt. Daraus ergeben sich 30 Packungen zu je 300 mg und 30 Packungen zu je 400 mg im ersten Behandlungsjahr. In allen Folgejahren ergeben sich 26 Packungen jeweils von beiden Wirkstärken.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich, oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient (2).

Die DDD von Lenalidomid wurde vom DIMDI mit 10 mg festgelegt.

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

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg an allen Tagen, an denen Elotuzumab verabreicht wird, gegeben. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 840 mg im ersten Behandlungsjahr und 728 mg in allen Folgejahren (9).

Dexamethason wird zusätzlich an 2 Tagen ab Zyklus 3 in einer Dosierung von 40 mg oral gegeben. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 880 mg im ersten Behandlungsjahr und 1.040 mg in allen Folgejahren.

Die DDD von Dexamethason wurde vom DIMDI mit 1,5 mg festgelegt.

Für die Gaben mit 28 mg steht Dexamethason in einer Wirkstärke von 4 mg in einer Packungsgröße von 100 Tabletten zur Verfügung. Für die Gaben mit 40 mg steht Dexamethason in einer Packungsgröße mit 100 Tabletten zu je 8 mg zur Verfügung.

Die jeweiligen Jahresdurchschnittsverbräuche von 840 mg und 880 mg im ersten Therapiejahr können aus 3 Packungen der Wirkstärke 4 mg und 2 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden.

Die jeweiligen Jahresdurchschnittsverbräuche von 728 mg bzw. 1.040 mg in allen Folgejahren können aus 2 Packungen der Wirkstärke 4 mg und 2 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab (Darzalex [®] 400 mg, N1, 1 Stück)	2.121,40	2.001,75
Daratumumab (Darzalex [®] 100 mg, N1, 1 Stück)	543,26	512,02
Lenalidomid (Revlimid [®] , 25 mg, 21 Stück)	7.912,21	7.459,15
Bortezomib (Velcade [®] , 3,5 mg, N1, 1 Stück)	1.643,25	1.516,34
Dexamethason (Dexamethason acis [®] , 8 mg, 100 Stück)	123,07	121,30
Dexamethason (Dexamethason acis [®] , 8 mg, 3 Ampullen)	13,92	12,15
Dexamethason (Dexamethason acis [®] , 4 mg, 100 Stück)	79,21	77,44
Dexamethason (Dexamethason acis [®] , 4 mg, 10 Ampullen)	16,59	14,82

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lenalidomid (Revlimid [®] , 25 mg, 21 Stück)	7.912,21	7.459,15
Bortezomib (Velcade [®] , 3,5 mg, N1, 1 Stück)	1.643,25	1.516,34
Dexamethason (Dexamethason acis [®] , 8 mg, N3, 100 Stück)	123,07	121,30
Dexamethason (Dexamethason acis [®] , 4 mg, N3, 100 Stück)	79,21	77,44
Peg. lip. Doxorubicin (Caelyx [®] 50 mg, N1, 1 Stück)	1.865,75	1.725,21
Peg. lip. Doxorubicin (Caelyx [®] 20 mg, N1, 1 Stück)	752,38	698,87
Elotuzumab (Empliciti [®] , 400 mg, N1, 1 Stück)	1.557,58	1.470,13
Elotuzumab (Empliciti [®] , 300 mg, N1, 1 Stück)	1.171,63	1.105,60

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex[®] 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex[®] 400 mg, N1, 1 Stück (3).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex[®] 100 mg, N1 beträgt 543,26 € (12). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in §§ 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (Stand 2016) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU). Der ApU für Darzalex[®] 100 mg beträgt 421,00 €, sodass sich ein Herstellerrabatt von 7% in Höhe von 29,47 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,77 € Apothekenrabatt und 29,47 € Herstellerrabatt vom AVP von 543,26 € abzuziehen, sodass sich ein Netto-AVP von 512,02 € errechnet.

100 mg (1 Stück): 543,26 € - 29,47 € - 1,77 € = 512,02 €

Der AVP für Darzalex[®] 400 mg, N1 beträgt 2.121,40 € (12). Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des ApU und der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Der ApU für Darzalex[®] 400 mg beträgt 1.684,00 €, sodass sich ein 7% Herstellerrabatt in Höhe von 117,88 € ergibt. Insgesamt sind somit für diese Packung 1,77 € Apothekenrabatt sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 117,88 € vom AVP von 2.121,40 € abzuziehen, sodass sich ein Netto-AVP von 2.001,75 € errechnet.

400 mg (1 Stück): 2.121,40 € - 117,88 € - 1,77 € = 2.001,75 €

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): 7.912,21 € - 451,29 € - 1,77 € = 7.459,15 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason acis[®]) 8 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

8 mg (100 Tabletten): 123,07 € – 1,77 € = 121,30 €

Die Kosten für Dexamethason Ampullen (Dexamethason acis[®]) 4 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

4 mg (10 Ampullen): 16,59 € – 1,77 € = 14,82 €

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

Die Kosten für Daratumumab sind im vorigen Abschnitt zu Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason dargelegt.

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade[®]) 3,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% zzgl. 34,57 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

3,5 mg (1 Stück): 1.643,25 € – 90,57 € – 34,57 € – 1,77 € = 1.516,34 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason acis[®]) 4 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

4 mg (100 Tabletten): 79,21 € – 1,77 € = 77,44 €

Die Kosten für Dexamethason Ampullen (Dexamethason acis[®]) 8 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

8 mg (3 Ampullen): 13,92 € – 1,77 € = 12,15 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe der zVT werden basierend auf den Preisen der Lauer-Taxe (12) berechnet. Vom gelisteten AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in §§ 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (Stand 2016) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7% bzw. 10% des ApU. Sofern Festbeträge vorhanden sind (§ 35 SGB V), werden diese verwendet. Ansonsten wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Importarzneimittel wurden nicht berücksichtigt.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): 7.912,21 € – 451,29 € – 1,77 € = 7.459,15 €

Dexamethason

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

8 mg (100 Tabletten): 123,07 € – 1,77 € = 121,30 €

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade®) 3,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% zzgl. 34,57 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

3,5 mg (1 Stück): 1.643,25 € – 90,57 € – 34,57 € – 1,77 € = 1.516,34 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason acis®) 4 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

4 mg (100 Tabletten): 79,21 € – 1,77 € = 77,44 €

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin***Bortezomib***

Die Kosten für Bortezomib (Velcade®) 3,5 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% zzgl. 34,57 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

3,5 mg (1 Stück): 1.643,25 €– 90,57 €– 34,57 €– 1,77 € = 1.516,34 €

Peg. lip. Doxorubicin

Die Kosten für Peg. lip. Doxorubicin (Caelyx®) 20 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% zzgl. 10,69 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

20 mg (1 Stück): 752,38 €– 41,05 €– 10,69 €– 1,77 € = 698,87 €

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

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

400 mg (1 Stück): 1.557,58 €– 85,68 €– 1,77 € = 1.470,13 €

Die Kosten für Elotuzumab (Empliciti®) 300 mg ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

300 mg (1 Stück): 1.171,63 €– 64,26 €– 1,77 € = 1.105,60 €

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): 7.912,21 €– 451,29 €– 1,77 € = 7.459,15 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason acis[®]) 4 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €pro Packung.

4 mg (100 Tabletten): 79,21 €– 1,77 € = 77,44 €

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason acis[®]) 8 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €pro Packung.

8 mg (100 Tabletten): 123,07 €– 1,77 € = 121,30 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-

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
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	8
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 bis 4 <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-

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.

Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 01.12.2016 (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (13), aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt (14).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen, sowie der aktuellen Hilfstaxe entnommen (2, 3, 9, 13).

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen, sowie der aktuellen Hilfstaxe entnommen (3, 4, 9, 13).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (4, 13).

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (4, 13).

Peg. lip. Doxorubicin

Durch die Applikation von peg. lip. Doxorubicin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (7, 13).

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab

Durch die Applikation von Elotuzumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (8, 13).

Lenalidomid

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

Dexamethason

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige 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
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €

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

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer Antikörperlösung wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 4. Ergänzungsvereinbarung zum 01.09.2014 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist. Analog für zytostatikahaltige, parenterale Lösungen sind 81,00 € abrechnungsfähig.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro: 14.091 – 25.089 Patienten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 x 71,00 € = 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.010.603,00 € bis 40.970.337,00 € <u>Folgejahre:</u> 13.005.993,00 € bis 23.157.147,00 €
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 x 71,00 € = 1.491,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21.009.681,00 € bis 37.407.699,00 € <u>Folgejahre:</u> 13.005.993,00 € bis 23.157.147,00 €
Bortezomib		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32 x 81,00 € = 2.592,00 € <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36.523.872,00 € bis 65.030.688,00 € <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		-	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro: 14.091 – 25.089 Patienten
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung	32 x 81,00 € = 2.592,00 €	36.523.872,00 € bis 65.030.688,00 €
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €	6.433.344,00 € bis 9.326.016,00 €
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	8 x 81,00 € = 648,00 €	1.608.336,00 € bis 2.331.504,00 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 x 71,00 € = 2.130 € <u>Folgejahre:</u> 26 x 71,00 € = 1.846 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.286.660,00 € bis 7.663.740,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.581.772,00 € bis 6.641.908,00 €
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14, aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 14.091 – 25.089 Patienten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 138.120,75 € <u>Folgejahre:</u> 78.068,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.946.259.488,25 € bis 3.465.311.496,75 € <u>Folgejahre:</u> 1.100.059.710,75 € bis 1.958.654.324,25 €
+ Lenalidomid		96.968,95 €	1.366.389.474,45 € bis 2.432.853.986,55 €
+ Dexamethason		378,72 €	5.336.543,52 € bis 9.501.706,08 €
+ Zusatzkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.010.603,00 € bis 40.970.337,00 € <u>Folgejahre:</u> 13.005.993,00 € bis 23.157.147,00 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 237.101,42 € <u>Folgejahre:</u> 176.338,92 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.340.996.109,22 € bis 5.948.637.526,38 € <u>Folgejahre:</u> 2.484.791.721,72 € bis 4.424.167.163,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 14.091 – 25.089 Patienten
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 126.110,25 € <u>Folgejahre:</u> 78.068,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.777.019.532,75 €bis 3.163.980.062,25 € <u>Folgejahre:</u> 1.100.059.710,75 €bis 1.958.654.324,25 €
+ Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 48.522,88 € <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 683.735.902,08 €bis 1.217.390.536,32 € <u>Folgejahre:</u> -
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 321,91 € <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.536.033,81 €bis 8.076.399,99 € <u>Folgejahre:</u> -
+ Zusatzkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.491,00 € + 2.592,00 € = 4.083 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 57.533.553,00 €bis 102.438.387,00 € <u>Folgejahre:</u> 13.005.993,00 €bis 23.157.147,00 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 179.038,04 € <u>Folgejahre:</u> 78.991,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.522.825.021,64 €bis 4.491.885.385,56 € <u>Folgejahre:</u> 1.113.065.703,75 €bis 1.981.811.471,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	96.968,95 €	1.366.389.474,45 €bis 2.432.853.986,55 €
+ Dexamethason		363,90 €	5.127.714,90 €bis 9.129.887,10 €
+ Zusatzkosten		-	-
= Gesamtkosten		97.332,85 €	1.371.517.189,35 €bis 2.441.983.873,65 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 14.091 – 25.089 Patienten
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	48.522,88 €	683.735.902,08 €bis 1.217.390.536,32 €
+ Dexamethason		309,76 €	4.364.828,16 €bis 7.771.568,64 €
+ Zusatzkosten		2.592,00 €	36.523.872,00 €bis 65.030.688,00 €
= Gesamtkosten		51.424,64 €	724.624.602,24 €bis 1.290.192.792,96 €
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	48.522,88 €	120.433.788,16 €bis 174.585.322,24 €
+ Peg. lip. Doxorubicin		16.772,88 €	41.630.288,16 €bis 60.348.822,24 €
+ Zusatzkosten		2.592,00 € + 648,00 €	8.041.680,00 €bis 11.657.520,00 €
= Gesamtkosten		68.535,76 €	170.105.756,32 €bis 246.591.664,48 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 77.271,90 € <u>Folgejahre:</u> 66.968,98 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 191.788.855,80 €bis 278.024.296,20 € <u>Folgejahre:</u> 166.217.008,36 €bis 240.954.390,04 €
+ Lenalidomid		96.968,95 €	240.676.933,90 €bis 348.894.282,10 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 474,92 € <u>Folgejahre:</u> 397,48 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.178.751,44 €bis 1.708.762,16 € <u>Folgejahre:</u> 986.545,36 €bis 1.430.133,04 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 14.091 – 25.089 Patienten
+ Zusatzkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130 € <u>Folgejahre:</u> 1.846 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.286.660,00 €bis 7.663.740,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.581.772,00 €bis 6.641.908,00 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 176.845,77 € <u>Folgejahre:</u> 166.181,41 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 438.931.201,14 €bis 636.291.080,46 € <u>Folgejahre:</u> 412.462.259,62 €bis 597.920.713,18 €
<p><i>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</i></p>			

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Für den Verbrauch für eine Gabe von 1.120 mg können drei 400 mg Packungen verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 69 Packungen (Wirkstärke 400 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 Packungen (Wirkstärke 400 mg) verbraucht.

Pro Packung mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2.001,75 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 138.120,75 € In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 78.068,25 €

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Tabletten zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.459,15 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg/525 mg = 13 Arzneimittelpackungen verbraucht. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 96.968,95 €

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason werden 3 Packungen Dexamethason acis® 8 mg (100 Stück) sowie eine Packung Dexamethason acis® 4 mg (10 Ampullen) benötigt.

Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® Tabletten 100 x 8 mg enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 800 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 121,30 € an. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® Ampullen 10 x 4 mg enthält insgesamt 40 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 40 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 14,82 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 3 x 121,30 € + 1 x 14,82 € = 378,72 €

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 1.633,00 € im ersten Behandlungsjahr und 923,00 € in allen Folgejahren an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 237.101,42 € im ersten Behandlungsjahr und 176.338,92 € in allen Folgejahren. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 3.340.996.109,22 € bis 5.948.637.526,38 € im ersten Behandlungsjahr und 2.484.791.721,72 € bis 4.424.167.163,88 € in allen Folgejahren.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Daratumumab

Für den Verbrauch für eine Gabe von 1.120 mg können drei 400 mg Packungen verwendet werden. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 21 Gaben insgesamt 63 Packungen (Wirkstärke 400 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 Packungen (Wirkstärke 400 mg) verbraucht.

Pro Packung mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2.001,75 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 126.110,25 € In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 78.068,25 €

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,34 mg pro Jahr werden insgesamt 32 Packungen Bortezomib verbraucht.

Pro Packung mit 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.516,34 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 48.522,88 €

Dexamethason

Für den Verbrauch von 1.280 mg Dexamethason werden 4 Packungen Dexamethason acis® 4 mg (100 Stück) sowie eine Packung Dexamethason acis® 8 mg (3 Ampullen) benötigt.

Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® Tabletten 100 x 4 mg enthält insgesamt 400 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,44 € an. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® Ampullen 3 x 8 mg enthält insgesamt 24 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 24 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 12,15 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 4 x 77,44 € + 1 x 12,15 € = 321,91 €

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 4.083,00 € im ersten Behandlungsjahr und 923,00 € in allen Folgejahren an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 179.038,04 € im ersten Behandlungsjahr und 78.991,25 € in allen Folgejahren. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 2.522.825.021,64 € bis 4.491.885.385,56 € im ersten Behandlungsjahr und 1.113.065.703,75 € bis 1.981.811.471,25 € in allen Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie**Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*****Lenalidomid***

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Tabletten zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.459,15 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg/525 mg = 13 Arzneimittelpackungen verbraucht. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 96.968,95 €

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason werden 3 Packungen Dexamethason acis® 8 mg (100 Stück) benötigt.

Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® Tabletten 100 x 8 mg enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 800 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 121,30 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 3 x 121,30 € = 363,90 €

Gesamtkosten

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.371.517.189,35 € bis 2.441.983.873,65 €

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

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,34 mg pro Jahr werden insgesamt 32 Packungen Bortezomib verbraucht.

Pro Packung mit 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.516,34 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 48.522,88 €

Dexamethason

Für den Verbrauch von 1.280 mg Dexamethason werden 4 Packungen Dexamethason acis® 4 mg (100 Stück) benötigt.

Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® 100 x 4 mg enthält insgesamt 400 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,44 € an.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 4 x 77,44 € = 309,76 €

Zusatzkosten

Bei 32 Gaben Bortezomib entstehen Zusatzkosten in Höhe von 2.592,00 € durch die Hilfstaxe.

Gesamtkosten

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 724.624.602,24 € bis 1.290.192.792,96 €

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin***Bortezomib***

Bei 32 Gaben pro Jahr werden 32 Packungen Bortezomib 3,5 mg verbraucht.

Pro Packung mit 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.516,34 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 48.522,88 €

Peg. lip. Doxorubicin

Pro Gabe werden 54 mg peg. lip Doxorubicin benötigt. Diese Menge kann aus 3 Packungen zu je 20 mg entnommen werden. Bei 8 Zyklen ergeben sich daraus insgesamt 24 Packungen Verbrauch pro Jahr.

Pro Packung mit 20 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 698,87 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 16.772,88 €

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Bortezomib und peg. lip Doxorubicin 2.592 €+ 648 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 68.535,76 € Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 170.105.756,32 € bis 246.591.664,48 €

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

Elotuzumab steht in den Wirkstärken 300 mg und 400 mg zur Verfügung. Für eine Gabe wird daher jeweils eine Packung beider Wirkstärken benötigt. Daraus ergeben sich 30 Packungen zu je 300 mg und 30 Packungen zu je 400 mg im ersten Behandlungsjahr. In allen Folgejahren ergeben sich 26 Packungen jeweils von beiden Wirkstärken.

Pro Packung der Wirkstärke 300 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.105,60 € an.

Pro Packung der Wirkstärke 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.470,13 € an.

Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 77.271,90 € im ersten Behandlungsjahr. In allen Folgejahren entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 66.968,98 €

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Tabletten zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.459,15 € an.

In einem Jahr werden $6.825 \text{ mg} / 525 \text{ mg} = 13$ Arzneimittelpackungen verbraucht. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 96.968,95 €

Dexamethason

Für die Gaben mit 28 mg steht Dexamethason in einer Wirkstärke von 4 mg in einer Packungsgröße von 100 Tabletten zur Verfügung. Für die Gaben mit 40 mg steht Dexamethason in einer Packungsgröße mit 100 Tabletten zu je 8 mg zur Verfügung.

Die jeweiligen Jahresdurchschnittsverbräuche von 840 mg und 880 mg im ersten Therapiejahr können aus 3 Packungen der Wirkstärke 4 mg und 2 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden.

Die jeweiligen Jahresdurchschnittsverbräuche von 728 mg bzw. 1.040 mg in allen Folgejahren können aus 2 Packungen der Wirkstärke 4 mg und 2 Packungen der Wirkstärke 8 mg entnommen werden.

Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® Tabletten 100 x 8 mg enthält insgesamt 800 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 800 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 121,30 € an.

Eine Arzneimittelpackung Dexamethason acis® 100 x 4 mg enthält insgesamt 400 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,44 € an.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 474,92 € In allen Folgejahren entstehen Jahrestherapiekosten von 397,48 €

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Elotuzumab 2.130 € im ersten und 1.846 € in allen Folgejahren an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 176.845,77 € im ersten Behandlungsjahr und 166.181,41 € in allen Folgejahren. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 438.931.201,14 € bis 636.291.080,46 € im ersten Behandlungsjahr und 412.462.259,62 € bis 597.920.713,18 € in allen Folgejahren.

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.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zielpopulation von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason sind erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

Ausgehend von ca. 14.091 bis 25.089 Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich. Daratumumab ist jeweils mit dem heute geltenden Therapiestandard kombinierbar (Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Dexamethason). Da Daratumumab in diesem Anwendungsgebiet in Kombination mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien verabreicht wird, gibt es dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

Infusionsbedingte Reaktionen stehen der Therapie mit Daratumumab nicht entgegen. Sowohl ein ausführlicher Risk-Management-Plan (RMP) als auch die Prä- und Postmedikation machen die infusionsbedingten Reaktionen schnell erkennbar und gut handhabbar. Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Darzalex® kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnte nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt wird.

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE in den beiden Phase-III-Studien POLLUX und CASTOR liegt bei 8,5% und 9,1% (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenzen

In einer Studie zur Patientenpräferenz, an der 282 Patienten mit Multiplem Myelom teilnahmen, war den Patienten eine Verlängerung der Lebenserwartung und der Wirksamkeit der Behandlung besonders wichtig (15). Eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason entspricht der Patientenpräferenz, da es durch die Therapiekombination mit Daratumumab zu einer zusätzlichen Verlängerung der Lebenserwartung (Gesamtüberleben: Hazard Ratio (HR) 0,63 [0,42;0,95]; p=0,027 POLLUX und HR 0,63 [0,42;0,96]; p=0,0291 CASTOR; siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1) im Vergleich zu der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason alleine kommt.

Ein anderer wichtiger Wunsch der Patienten ist, dass die Therapie weitere Behandlungsoptionen im Verlauf der Erkrankung offenhält (15). Dieser Wunsch der Patienten wird von Daratumumab erfüllt, da Daratumumab in zwei unterschiedlichen Kombinationsregimen zugelassen ist und so eine Therapieflexibilität ermöglicht, die im weiteren Verlauf der Erkrankung weitere Behandlungsoptionen offenhält.

Ambulanter und Stationärer Versorgungsbereich

Daratumumab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist hingegen nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist.

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

Änderungen der Jahrestherapiekosten

Die Zielpopulation deckt sich mit den erwarteten Versorgungsanteilen, sodass sich keine Änderungen in den beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen von Darzalex[®], Revlimid[®], Velcade[®] und Dexamethason acis[®] sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der zu bewertenden Arzneimittelkombinationen sind aus der Lauer-Taxe abgeleitet, zuletzt abgefragt am 15. August 2017. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Annahmen der DDD und, sofern diese nicht vorlag, den Vorgaben der durchschnittlichen Körpermaße des WiDO. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 30. September 2015)*. 2015.
2. Celgene Europe Limited. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln*. Stand: Februar 2017. 2017.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. (Stand April 2017). 2017.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Januar 2016. 2016.
5. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2013 [14.08.2017]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
6. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Systemtherapie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2013.
7. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. (Stand Januar 2017). 2017.
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* (Stand Juli 2017). 2017.
9. Acis Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Dexamethason acis® Tabletten (4 mg/8mg)*. Stand: April 2017. 2017.
10. WiDO. *Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017*. 2017.
11. WiDO. *Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen*. 2016.

12. Lauer-Fischer GmbH. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online* 2017 [15.08.2017]. Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
13. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015*. 2015.
14. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Stand: Dezember 2016*. 2016.
15. Mühlbacher AC, Lincke H-J, Nuebling M. *Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment*. *GMS Psycho-Social Medicine*. 2008;5:Doc10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (Stand der Information: April 2017) (1). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1kappa-Antikörper gegen das CD38-Antigen, und ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom:

- als Monotherapie bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie einen Krankheitsprogress zeigten.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. (In diesem Modul das gegenständliche Anwendungsgebiet)

Anforderungen an die Diagnostik, Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, einschließlich des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer:

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (s. u. Interferenz). Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß der Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Die Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu reduzieren, sind Hinweise zur Prämedikation und Medikationen nach den Infusionen zu beachten, einschließlich der Hinweise zur Infusionsgeschwindigkeit. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zum Krankheitsprogress. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Dosierung**Standarddosierung für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid (4-Wochen-Zyklus)**

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg KG Daratumumab, anzuwenden als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Diagnostische Standarddosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid (Dosierungsschema mit 4-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zum Krankheitsprogress ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des Dosierungsschemas alle 2 Wochen wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des Dosierungsschemas alle 4 Wochen wird in Woche 25 angewendet.	

Modifiziertes Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib (3-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg KG Daratumumab, anzuwenden als intravenöse Infusion gemäß Dosierungsschema in Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Modifiziertes Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib (Dosierungsschema mit 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zum Krankheitsprogress ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des Dosierungsschemas alle 3 Wochen wird in Woche 10 angewendet. b: Die erste Dosis des Dosierungsschemas alle 4 Wochen wird in Woche 25 angewendet.	

Infusionsgeschwindigkeit

Nach der Verdünnung soll Darzalex® mit der in folgender Tabelle 3-25 angegebenen initialen Infusionsgeschwindigkeit intravenös angewendet werden. Die dort angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.

Tabelle 3-25: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex®

	Verdünnungs- volumen	Initiale Infusions- geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerungen der Infusions- geschwindigkeit ^a	Maximale Infusions- geschwindigkeit
Erste Infusion	1.000 ml	50 ml/h	stündlich 50 ml/h	200 ml/h
Zweite Infusion ^b	500 ml	50 ml/h	stündlich 50 ml/h	200 ml/h
Anschließende Infusionen ^c	500 ml	100 ml/h	stündlich 50 ml/h	200 ml/h

a: Eine schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur vorgenommen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.
b: Ein Verdünnungsvolumen von 500 ml soll nur verwendet werden, wenn während der ersten drei Stunden der ersten Infusion keine IRR Grad ≥ 1 aufgetreten sind. Anderenfalls ist mit einem Verdünnungsvolumen von 1.000 ml und den Anweisungen für die erste Infusion fortzufahren.
c: Eine Änderung der initialen Infusionsgeschwindigkeit bei den anschließenden Infusionen (d. h. ab der dritten Infusion) soll nur vorgenommen werden, wenn während einer endgültigen Infusionsgeschwindigkeit von ≥ 100 ml/Stunde bei den ersten zwei Infusionen keine IRR Grad ≥ 1 aufgetreten sind. Anderenfalls ist gemäß den Anweisungen für die zweite Infusion zu verfahren.
h: Stunde; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; ml: Milliliter

Versäumte Dosis/Dosen

Wurde eine geplante Dosis von Darzalex® versäumt, soll die Dosis sobald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von Darzalex® werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle hämatologischer Toxizität das Blutbild verbessern kann. Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex® angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR)

Um das Risiko von IRR zu reduzieren, soll vor der Infusion von Darzalex® eine Prämedikation erfolgen. Bei IRR muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von Darzalex® sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden. Zur Behandlung von IRR kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit Darzalex® erforderlich sein.

Grad 1-2 (leicht bis mäßig): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, soll die Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftraten, fortgesetzt werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren IRR-Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 200 ml/Stunde erfolgen.

Grad 3 (schwer): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, kann die Fortführung der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftraten, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 3-25). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss Darzalex[®] dauerhaft abgesetzt werden.

Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Behandlung mit Darzalex[®] ist dauerhaft abzusetzen.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Infusion

Medikation vor der Infusion

Um das Risiko von IRR zu reduzieren, soll allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Infusion von Darzalex[®] folgende Prämedikation gegeben werden:

- Kortikoid (mittellang oder lang wirksame)
- 20 mg Dexamethason, wird vor jeder Infusion von Darzalex[®] angewendet. Dexamethason wird vor der ersten Infusion von Darzalex[®] intravenös angewendet. Vor den anschließenden Infusionen kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden.
- Antipyretika (650 bis 1.000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Medikation nach der Infusion

Um das Risiko verzögerter IRR zu reduzieren, soll nach der Infusion folgende Medikation gegeben werden:

Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Infusion von Darzalex[®] in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Infusion von Darzalex[®] ein Regime-spezifisches Kortikoid (z. B. Dexamethason) angewendet wird, sind weitere Medikationen nach der Infusion möglicherweise nicht erforderlich.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden IRR auftreten, können nach den ersten vier Infusionen die Inhalativa nach der Infusion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung

Zur Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen**Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Darzalex[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Über IRR wurde bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex[®] behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten sind während und nach der Infusion zu überwachen. Die IRR traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf. Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRR gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie. Um das Risiko von IRR zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex[®] eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRR jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex[®] unterbrochen werden. Bei Bedarf sollen IRR medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Fortführung der Infusion soll die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden. Um das Risiko verzögerter IRR zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach Darzalex[®] Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine entsprechende Medikation (z. B. inhalative Kortikoide, kurz- und langwirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Bei lebensbedrohlichen IRR ist die Behandlung mit Darzalex[®] dauerhaft abzusetzen.

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex[®] kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß der Fachinformation für die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Die Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Eine verzögerte Anwendung von Darzalex[®] kann erforderlich sein, damit sich das Blutbild verbessern kann. Eine Dosisreduktion von Darzalex[®] wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Indirekter Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringen Konzentrationen auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden. Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet. Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und des Krankheitsprogresses bei einigen Patienten mit IgGkappa-Myelomprotein beeinflussen.

Sonstige Bestandteile

Jede 5 ml- und 20 ml Durchstechflasche Darzalex[®] enthält 0,4 mmol bzw. 1,6 mmol (9,3 mg bzw. 37,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Pomalidomid, Thalidomid und Bortezomib ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen Kombinationstherapien.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.

Interferenz mit SPE und IFE

Daratumumab kann durch SPE und IFE detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter M-Proteine angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGκ-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den IMWG-Kriterien beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen sind andere Methoden in Erwägung zu ziehen, um die Tiefe des Ansprechens zu beurteilen.

Art der Anwendung

Darzalex[®] wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke angewendet und ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten:

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen Darzalex[®]-Lösung und die Anzahl der benötigten Darzalex[®]-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die Darzalex[®]-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behältnis die Menge an 0,9%iger Natriumchloridlösung zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der Darzalex[®]-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der Darzalex[®]-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 0,9%ige Natriumchloridlösung enthält. Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.

- Da Darzalex[®] kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C – 25°C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C – 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- Darzalex[®] nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Darzalex[®] ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Darzalex[®] den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem Darzalex[®] vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.

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

- Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken mit Empfehlungen zum Umgang mit den Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen und wie diese Risiken zu minimieren sind.
- Einen Patientenausweis.

Die Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken sollen die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Vor Beginn der Behandlung mit Darzalex[®] sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.
- An Erythrozyten gebundenes Daratumumab kann die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren.
- Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten wird nicht beeinflusst.
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab sind unter anderem die Behandlung der Test-Erythrozyten mit DTT, um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.

- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über die Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informieren.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen.
- Hinweise zur Notwendigkeit, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage heranzuziehen.

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Einen Warnhinweis für das gesamte medizinische Fachpersonal, dass im Rahmen der Therapie - einschließlich Notfallsituationen - in die Behandlung des Patienten eingebunden ist, dass der Patient Darzalex[®] erhält und dass diese Behandlung mit bedeutenden identifizierten Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene assoziiert ist, welche bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen kann. Zudem eine deutliche Empfehlung, dass der Patient seinen Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende weiterhin mit sich tragen soll.
- Kontaktdaten des Arztes, der Darzalex[®] verschrieben hat.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Gebrauchsinformation heranzuziehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die tabellarische Zusammenfassung der in VI.1.4. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary table of risk minimisation measures) einschließlich der Elemente, die für den europäischen öffentlichen Beurteilungsreport EPAR vorgesehen sind. Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter bzw. potentieller Risiken; soweit diese als ausreichend beschrieben in den produktspezifischen Informationstexten erachtet sind und somit unter die Kategorie „Routine risikominimierende Maßnahmen“ fallen, sind diese nicht Gegenstand weiterer Spezifizierung.

Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Tabelle 3-26: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz bei Blutprodukt-typisierung (positiver Coombs Test)	Die Fachinformation von Darzalex® beschreibt in Abschnitt 4.4 (Warnhinweise) dieses Phänomen.	Um Verzögerungen in der Blutprodukt-bereitstellung bei transfusionspflichtigen Patienten, die Daratumumab erhalten, zu vermeiden, wurde im Rahmen der Zulassung die Bereitstellung von Schulungsmaterialien für Blutbanken/Labore und verschreibende Ärzte beauftragt. Ziel ist, über das Phänomen der Interferenz zu informieren, Methoden zur Vermeidung dieser zu beschreiben und auf die Wichtigkeit der Kommunikation zwischen verschiedenen Ärzten und Blutbanken/ Laboren hinzuweisen. Weiterhin beinhalten die Materialien einen Patientenausweis mit wichtigen Angaben zu seiner Behandlung mit Daratumumab, der seitens des verschreibenden Arztes an den Patienten ausgegeben wird. Die Inhalte der beauftragten Schulungsmaterialien wurden von der national zuständigen Arzneimitteloberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigt, einschließlich des Kommunikationsplans. Zum initialen Launch 2016 wurde die Auflage entsprechend umgesetzt; dieses beinhaltet quartalsweise Versendungen an neue potentielle Verordner sowie zweimal jährliche Updates an neue Labore.
Infusionsbedingte Reaktionen, Neutropenie, Thrombozytopenie	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8.	Keine, da als ausreichend beschrieben erachtet in den Produktinformationstexten (Gebrauchs- und Fachinformationstexten)
Wichtige potentielle Risiken		
Infektionen, prolongierter Abfall von NK-Zellen, QTc Verlängerung, Immunogenizität, Intravasale Hämolyse	Detaillierte Beschreibungen/Informationen in den Produktinformationstexten im Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1	Keine, da als ausreichend beschrieben erachtet in den Produktinformationstexten (Gebrauchs- und Fachinformationstexten)
NK: natürliche Killerzellen; QTc: QT corrected		

Die genannten Risiken sind ebenso Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR. Als Präventionsmaßnahmen sind diese Risiken in der Gebrauchsinformation beschrieben mit der Aufforderung, den verschreibenden Arzt entsprechend über eventuelle Risiken zu informieren.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation Darzalex® Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 04/2017) (1).

Janssen-Cilag International N.V. European Union Risk Management Plan (F-RMP) Daratumumab. Version 2.1 (Stand: 02/2017) (2).

Die Quellen für den Abschnitt 3.4 entsprechen denjenigen, die im Zulassungsdossier enthalten sind bzw. den regulatorischen Anforderungen entsprechen.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand April 2017).* 2017.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 2.1 Issue Date: 08 February 2017. Document No.: EDMS-ERI-123944961.* 2017.