Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 B

Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

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

Stand: 15.08.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **10**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 100
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 110
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 126
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 144
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 147
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 148
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 150
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 150
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 158
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 159
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 161
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 163
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 163
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 164

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Kriterien für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms 21

Tabelle 3-2: Einteilung der R-ISS-Stadien 22

Tabelle 3-3: IMWG-Kriterien für die Beurteilung des Krankheitsansprechens 24

Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs 27

Tabelle 3-5: Indikation für eine Behandlungseinleitung nach einem Progress 28

Tabelle 3-6: Überblick Studien bei stark vorbehandelten Patienten und medianes OS 34

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsrate 37

Tabelle 3-8: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2013 39

Tabelle 3-9: Schätzung der Prävalenz im Jahr 2013 des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) 40

Tabelle 3-10: 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% 42

Tabelle 3-11: 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% 43

Tabelle 3-12: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3 45

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 46

Tabelle 3-14: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.4 51

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 51

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 75

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 82

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 100

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 111

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 120

Tabelle 3-22: 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) 121

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) 126

Tabelle 3-24: Diagnostische Standarddosierungsschema für Darzalex® als Monotherapie (Dosierungsschema mit 4-Wochen-Zyklus) 151

Tabelle 3-25: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex® 151

Tabelle 3-26: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung 162

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 23

Abbildung 3-2: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung 26

Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2011-2012 je 100.000 Einwohner) 38

Abbildung 3-4:Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012 je 100.000) 38

Abbildung 3-5: Aufgriff der Zielpopulation 49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB0	AB0-Blutgruppensystem
AL	systemische Leichtketten
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-Technisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Bort.	Bortezomib
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Carf.	Carfilzomib
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie (hypercalcemia), Nierenversagen (renal insufficiency), Anämie (anemia), Knochenläsionen (bone lesions)
CT	Computer-Tomographie
Dara	Daratumumab
DDD	definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DTT	Dithiothreitol
€	Euro
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
e. V.	eingetragener Verein
FLC	freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit eingeschränkter Haftung
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HDAC	Histon-Deacetylase
HR	Hazard Ratio
HRI	Health Risk Institute
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFE	Immunfixations-Assay
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulator (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
ISS	Internationales Staging-System
κ/λ	Kappa-/Lambda-Quotient

Abkürzung	Bedeutung
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LD-dex	Low-Dose Dexamethason
Len	Lenalidomid
m^2	Quadratmeter
M.	Monate
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min	Minute
Mio.	Million
mg	Milligramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
µmol	Mikromol
M-Protein	monoklonales Protein
MR	minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	Anzahl
NB	nicht berichtet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGF	Next-Generation Flow
NGS	Next-Generation Sequencing
NK-Zelle	natürliche Killer-T-Zelle (Natural Killer T cell)
NR	nicht erreicht (Not Reached)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Polybutadien
PD	Krankheitsprogress (Progressive Disease)
PE	Polyethylen
peg. lip.	pegylated liposomes
PET-CT	Positronen-Emissions-Computer-Tomographie
PES	Polyethersulfon
PFS	progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival)
PI	Proteasom-Inhibitor
POM	Pomalidomid
PP	Polypropylen
PP+PE	Polyolefinblend
PR	partielles Ansprechen (Partial Response)
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCT	Palliative-Care-Teams
QTc	QT corrected
Rh	Rhesus
R-ISS	revidierter ISS–Wert (Revised International Staging System)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
SUV	standard uptake value
t	Translokation
u. a.	unter anderem

Abkürzung	**Bedeutung**
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
Vs.	versus
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
zzgl.	zuzüglich

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 als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (1).

Die von dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) umfasst in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel:

— eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Diese umfasst auch Best Supportive Care. Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 Beratungsgespräches war es die zweckmäßigen Vergleichstherapien für verschiedene zukünftige Indikationen zu erfragen (2).

In dem Beratungsgespräch hat der G-BA folgende zVT 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)

oder

— Best Supportive Care

Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in Verbindung mit der Zulassung neuer Arzneimittel geändert und wie folgt bestimmt hat (3):

„In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel:

— eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes."

Für Patienten, die für eine tumorspezifische Therapie nicht geeignet sind:

— Best Supportive Care

Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Mit einem weiteren Informationsschreiben vom 24.05.2016 informierte der G-BA die Janssen-Cilag GmbH, dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung vom 10.05.2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes laut Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 01.04.2016 geändert hat (4). Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 27.07.2017 statt (5).

Ziel des Beratungsgespräches war es, vor der Einreichung des Dossiers die aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die zu bewertenden Indikationen zu erfragen. Der G-BA informierte im Rahmen des Beratungsgespräches am 27.07.2017, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleich zum Informationsscheiben vom 24.05.2016 nicht ändert. Daher lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt:

„In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel:

— eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes."

Diese umfasst auch Best Supportive Care. Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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) als auch den jeweiligen Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30.09.2015 und 24.05.2016 entnommen.

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-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 06. Mai 2014)*. 2014.

3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratunganforderung 2014-B-019 (Datum: 30.September 2015)*. 2015.

4. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 24. Mai 2016)*. 2016.

5. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. 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 Fremdantigene 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 (Osteolysen), 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 entarteten Plasmazellklon, 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/µl) 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 knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) und hemmen knochenaufbauende Zellen (Osteoblasten).

- Die Knochenstruktur wird stark geschwächt und es kommt zu einem Osteoporose-artigen 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 Skelettteile begünstigt Knochenbrüche, die häufig ohne eine adäquate äußere Gewalteinwirkung (pathologische Frakturen) auftreten und sodann je nach Lokalisation akut lebensbedrohlich sein 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 Ausbreitungs-gebiete der Nerven bis hin zu Querschnittslähmung und doppelter Inkontinenz (17). Die Komplikationen können akut oder im Verlauf mehrerer Wochen auftreten. In jeden 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
Klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥10% oder durch Biopsie nachgewiesene extramedulläre oder im Knochen befindliche Plasmozytome und eines der folgenden Kriterien: • Nachgewiesene Organschäden, die auf die Proliferation von malignen Plasmazellen zurückgeführt werden können (CRAB-Kriterien), insbesondere - 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) oder einer der folgenden Biomarker: • Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark ≥60% • Ratio der beteiligten und nicht-beteiligten freien Leichtketten (FLC-Ratio) ≥100 • ≥1 fokale Läsion (Nachweis durch MRT)
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 Quelle: (29)

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-ß2-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 der SIRIUS-Studie wurden die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen ISS-Stadien zur Einteilung der Myelom-Erkrankung verwendet.

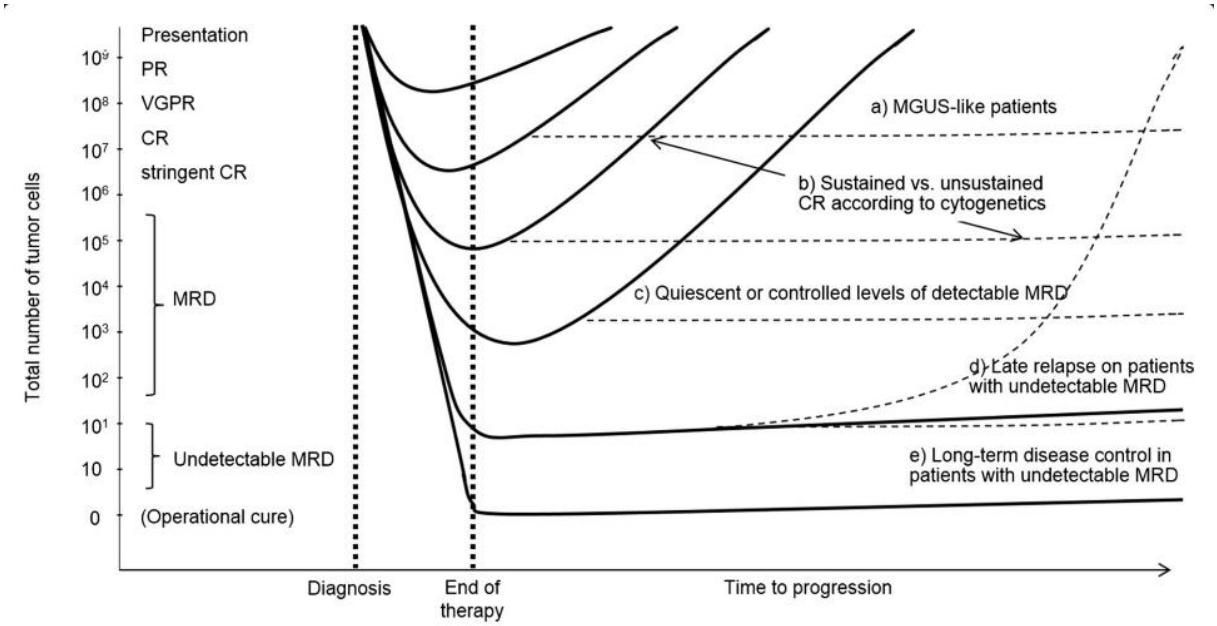
Ansprechen der Erkrankung

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, stringent Complete Response (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 Knochenmarkzellen 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 rezidivierten 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

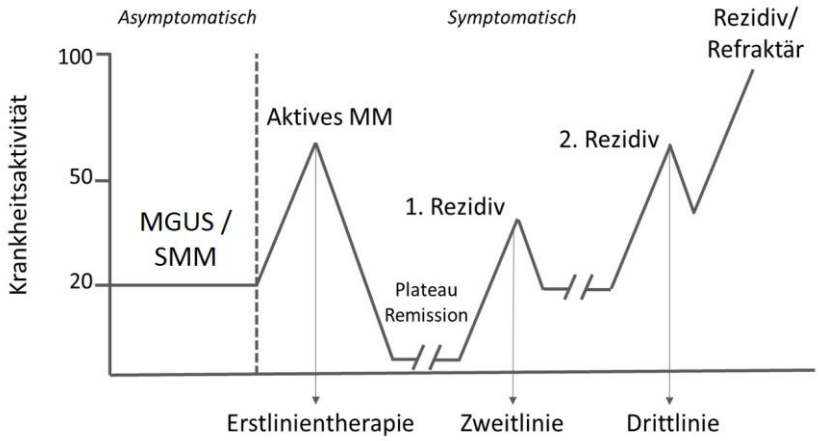
Kategorie	Kriterien
IMWG MRD Kriterien (erfordert ein komplettes Ansprechen wie unten definiert)	
Nachhaltige MRD-Negativität (Sustained MRD-Negativity)	MRD-Negativität im Knochenmark (NGF oder NGS, oder beides) und durch Bildgebung wie unten definiert, bestätigt mit mindestens 1 Jahr Abstand. Nachfolgende 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 Klons definiert ist als weniger als 2 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 Areals 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 Klons; 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 ≥90%ige Reduktion des Serum-M-Proteins Urin-M-Protein <100 mg/24 h.
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	≥50%ige Reduktion des Serum-M-Proteins Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24 h Urin entweder um ≥90% oder bis auf weniger als 200 mg/24 h Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von ≥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; DNS: Desoxyribonukleinsäure; 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-/Lamda-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 rezidiviertem und/oder refraktärem 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 rezidivierten 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)	Ein Krankheitsprogress liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen Zunahme von ≥25% im Vergleich zum niedrigsten bestätigten Ansprechwert bei einem oder mehrerer der folgenden Kriterien: - 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 ≥10% betragen) - Entwicklung neuer Knochenläsionen, ≥50% Anstieg vom Nadir ≥1 Läsion oder ≥50% Anstieg im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion > 1cm in der kurzen Achse - ≥50% Anstieg der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/µl) falls dies die einzige messbare Größe der Erkrankung ist
(Klinisches) Rezidiv	Ein klinisches Rezidiv muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: Direkte Indikatoren einer zunehmenden Erkrankung und/oder Endorgandysfunktion (CRAB-Kriterien), die in Verbindung mit der zugrundeliegenden klonalen Plasmazell-Störung steht. - 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	Mindestens eines der folgenden Kriterien: - 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

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

Quelle: (27, 34, 35)

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, die Dynamik des Rezidivs sowie insbesondere die individuelle 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 Fall einer indolenten d. h. asymptomatischen, Erkrankung 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
• Entwicklung von neuen Weichteil-Plasmozytomen oder Knochenläsionen • Hyperkalzämie (≥11,5 mg/dl; 2,875 mmol/l) • Hb-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
• Verdopplung des M-Proteins in zwei aufeinander folgenden 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: - Anstieg des absoluten Spiegels des Serum M-Proteins von ≥10 g/l oder - Anstieg des Urin M-Proteins von ≥500 mg/24 h 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; Hb: Hämoglobin; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; M-Protein: monoklonales Protein Quelle: (47)

Charakterisierung der Zielpopulation

Daratumumab als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (Immunomodulatory Drug (IMiD)) behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (48).

Die für die Monotherapie zugelassene Zielpopulation umfasst Patienten, die nach bereits mehreren Therapieregimen, welche mindestens zwei Substanzklassen enthielten, nämlich einen PI und ein IMiD, jeweils rezidivierten und mindestens auf die letzte Therapie refraktär reagierten. Das Therapieansprechen wird mit jeder neuen Therapielinie und jedem neuen Einsatz mehrerer Substanzen jeweils geringer und die Rezidive treten in immer kürzeren Abständen auf (45). In einer retrospektiven Auswertung von 4.997 Patientenakten in sieben europäischen Ländern betrug die mediane Zeit bis zum Progress bei Patienten mit Multiplem Myelom, welche die erste Therapielinie beendet haben, 18 Monate. 18% dieser Patienten erlitten den Progress nach 36 Monaten oder später. Die mediane Zeit bis zum Progress verkürzte sich auf 5 Monate in der 4. Therapielinie und bei nur 1-3% der Patienten erfolgte der Progress 36 Monate oder später. Ebenso wird ein tiefes Ansprechen mit zunehmender Therapielinie immer seltener erreicht. Der Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission verringerte sich von 32% in der ersten Therapielinie auf nur noch 2% in der fünften Linie (45). Die Wahrscheinlichkeit, ein erneutes Ansprechen zu erreichen und die Dauer des Ansprechens auszudehnen, reduziert sich mit jeder weiteren Therapielinie. Die Ursachen liegen in einer zunehmenden Resistenz der Myelomzellen gegenüber den angewendeten Wirkmechanismen sowie zunehmenden krankheits- oder therapieassoziierten Morbiditäten, die in der Folge zu einer Einschränkung der geeigneten Therapieoptionen führen.

In der Therapie des Multiplen Myeloms hat es in den letzten Jahren enorme medizinisch-wissenschaftliche Fortschritte gegeben, durch die die bestehenden Standardtherapien aus Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason ergänzt wurden. Die in dieser Zeit neu zugelassenen Substanzen werden dabei überwiegend in Kombination mit diesen Standardtherapien eingesetzt:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder hochdosiertes Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Sämtliche oben aufgelisteten Therapieregime enthalten einen PI oder IMiD. Myelom-Patienten, die für eine Monotherapie mit Daratumumab in Frage kommen, haben somit im Verlauf ihrer Therapiehistorie meist nicht nur die gemäß Zulassung erforderliche Vortherapie mit einem PI und IMiD durchlaufen, sondern bereits mehrfach PI und IMiD in unterschiedlichen Kombinationen erhalten. Auf die eingesetzten Substanzklassen können sie somit mehrfach rezidiviert, wenn nicht sogar mehrfach refraktär sein. Grundsätzlich ermöglicht zwar die formale Zulassung von Daratumumab als Monotherapie die Anwendung bereits nach Anwendung eines PI und eines IMiD. Nach Aussage von klinischen Experten und Studiengruppenleitern werden klassischerweise Kombinationstherapieoptionen solange wie möglich ausgeschöpft, um den größtmöglichen Effekt erzielen zu können.

Kombinationstherapien zeigen auch im Rezidiv eine hohe Wirksamkeit, haben aber gewöhnlich additive toxische Effekte, wodurch sie bei intensiv vortherapierten Patienten mit geringen Knochenmarkreserven nur begrenzt einsetzbar sind. Sinnvoll ist daher die Möglichkeit einer Therapie, die zum einen eine hohe Wirksamkeit auch bei bereits schwer vorbehandelten Patienten erzielt und zum anderen eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Dieses Ziel ist am ehesten mit einer effektiven und verträglichen Monotherapie erreichbar.

Nach Ausschöpfen der Kombinationsmöglichkeiten kann die Monotherapie mit Daratumumab bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten hochwirksam und gut verträglich eingesetzt werden. Dieses stark vorbehandelte Patientenkollektiv mit im Median 4-5 vorherigen Therapielinien wurde in den Studien, die zur Zulassung in der Monotherapie geführt haben, untersucht (49, 50). Die heute für Daratumumab als Monotherapie in Betracht kommenden Myelom-Patienten erhalten bislang eine jeweils patientenindividuelle Therapie, die sich nach den Vortherapien, dem Gesundheitszustand des Patienten und der Aggressivität des Multiplen Myeloms richtet. Darunter fallen Substanzen zur aktiven Tumorkontrolle wie Dexamethason, Melphalan sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison. Möglich ist auch eine lediglich symptomlindernde Therapie als Best Supportive Care.

Durchführbarkeit einer vergleichenden Studie mit Daratumumab in der Zielpopulation

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1.12.2016 für einen befristeten Zusatznutzen die Auflage erteilt, bis zum 30.11.2019 vergleichende Studiendaten für Daratumumab in Monotherapie vorzulegen. Janssen hat ein Studiendesign erarbeitet und dieses in einem Beratungsgespräch am 27.7.2017 dem G-BA vorgestellt. Das Design sieht den Vergleich von Daratumumab mit der patientenindividuellen Therapie vor. In der zuvor charakterisierten Zielpopulation sind davon Melphalan sowie Cyclophosphamid, jeweils in Kombination mit Prednisolon umfasst. Als patientenrelevanter Endpunkt soll das Gesamtüberleben erhoben werden.

Da es sich um eine Studie mit einer zugelassenen Substanz handelt, ist davon auszugehen, dass auch die Patienten im Kontrollarm als Folgetherapie nach Progress ebenfalls Daratumumab erhalten würden. Eine Studie in dieser Form würde somit praktisch die Unterschiede im Outcome, die durch die Wahl der Therapiesequenz aus patientenindividueller Therapie und Monotherapie bedingt sind, untersuchen. Die Bewertung der Monotherapie unabhängig von einer Therapiesequenz ist mit einer kontrollierten Studie jedoch nicht mehr erwartbar zu erbringen. Aussagekräftige Evidenz für Daratumumab in der Monotherapie im betrachteten Anwendungsgebiet ist daher in Zukunft eher aus Indikationsregistern zu erwarten.

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

Zusätzliche Therapieoptionen für mehrfach rezidivierte und refraktäre Patienten

Die Standardtherapien für Patienten mit einem rezidivierten Multiplen Myelom ab der zweiten Therapielinie sind Kombinationstherapien des PI Bortezomib oder des IMiD Lenalidomid jeweils mit Dexamethason. Seit kurzem sind Kombinationstherapien von Lenalidomid mit den PI Carfilzomib und Ixazomib sowie dem Antikörper Elotuzumab und eine reine Carfilzomib-Dexamethason-Kombination hinzugekommen. Darüber hinaus wurden das IMiD Pomalidomid und der Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat für Patienten zugelassen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben.

Bei den kürzlich zugelassenen Kombinationstherapien ist der Zusatznutzen gegenüber den Standardtherapien zum Teil noch unklar. Bei den Standardtherapien können Patienten Resistenzen gegen die erhaltenen Therapien entwickeln, die einen erneuten Einsatz der Substanzen ausschließen. Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen und Wirkmechanismen zu erklären: Subklone der Myelomzellen widerstehen den eingesetzten Therapieansätzen oder entwickeln unter dem Selektionsdruck der Medikamente Resistenzmechanismen und können den Erkrankungsverlauf fortsetzen.

Aus diesem Grund ist der Wechsel der Substanzklasse bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom nicht nur zielführend, sondern entscheidend für den weitergehenden Krankheitsverlauf. Therapiebedingte und krankheitsbedingte Komorbiditäten, z. B. die bleibende Schädigung der Blutbildung infolge der kumulativen Toxizität oder zunehmende Organschäden, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden müssen und ggf. bestimmte Therapieoptionen unmöglich machen, kommen hinzu (28, 51). Nach mehreren Therapielinien ist die Kapazität des Knochenmarks zur Blutbildung häufig nachhaltig reduziert und das Mikroumfeld der Myelomzellen geschädigt (9, 33).

Der therapeutische Bedarf besteht also zunächst einmal in einer Erweiterung des Therapiearsenals mit Substanzen anderer Wirkstoffklassen, die einen anderen Wirkmechanismus bieten.

Verlängerung des Gesamtüberlebens und Sicherheit der Therapie

Patienten mit mehr als drei Therapielinien oder einer doppelten Refraktärität gegen einen PI und einen IMiD weisen in der Regel ein medianes Gesamtüberleben von 8-13 Monaten auf (52). Dies weist auf einen extrem hohen medizinischen Bedarf hin, den stark vorbehandelten und vielfach refraktären Patienten neue Therapieoptionen zu bieten. Diese neuen Therapien sollten insbesondere das Gesamtüberleben verlängern und dabei gut verträglich und nicht auf die Kombination mit etablierten Substanzen angewiesen sein, auf die diese Patienten bereits refraktär sind bzw. die von ihnen nicht mehr vertragen werden. Idealerweise handelt es sich hierbei um Monotherapien.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

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 (53).

Aufgrund dieses grundlegend anderen Wirkansatzes von Daratumumab soll trotz der zwangsläufig im Verlauf einer Therapie mit anderen Substanzklassen auftretenden Resistenzen ein erneutes tiefes Ansprechen der Erkrankung erreicht und so die schlechte Prognose des Patienten verbessert werden. Insbesondere soll durch den neuen Wirkansatz, der ein erneutes tiefes Ansprechen möglich macht, das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber den bisherigen Therapieoptionen deutlich verbessert werden.

Die Zulassung von Daratumumab in der Monotherapie beruht auf den beiden einarmigen Studien SIRIUS (Phase II) und GEN501 (Phase I/II) (49, 50), in denen sehr stark vorbehandelte Patienten untersucht wurden. Die Studienteilnehmer hatten im Median 5 bzw. 4 Vortherapien durchlaufen. Unter den Vortherapien waren bei fast allen Patienten nicht nur sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid, sondern auch neue Substanzen wie Carfilzomib und Pomalidomid. Die große Mehrheit der Patienten in den beiden Zulassungsstudien war auf Bortezomib und Lenalidomid (86,5%) sowie in mindestens der Hälfte der Patienten auf Carfilzomib oder Pomalidomid refraktär (Tabelle 3-6). Für die SIRIUS-Studie liegt der finale Datenschnitt vor. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 18,6 Monate.

Das Phase-III-Programm von Daratumumab besteht aus den beiden vergleichenden Studien CASTOR und POLLUX (s. Modul 4 A). Diese Phase-III-Programm war auf eine Zulassung von Daratumumab in Kombination mit den Standardtherapien Bortezomib + Dexamethason sowie Revlimid + Dexamethason bei Patienten mit mindestens einem Rezidiv ausgerichtet. Allerdings hat sich die hohe Wirksamkeit der Monotherapie bei stark vorbehandelten und vielfach refraktären Patienten bereits früh im Entwicklungsprogramm von Daratumumab abgezeichnet. Die EMA hat im Rahmen der Zulassung von Daratumumab die Deckung eines therapeutischen Bedarfs anhand indirekter historischer Vergleiche der Wirksamkeit in Studien bei stark vorbehandelten Patienten bei weitgehend austherapierten und auf alle anderen verfügbaren Wirkmechanismen weitgehend refraktären Patienten erkannt (Tabelle 3-6) (54).

Die European Medicines Agency (EMA) weist darauf hin, dass die Patienten in der SIRIUS-Studie nicht nur auf die Standardtherapien weitgehend refraktär waren, sondern 95% der Patienten waren auch bereits doppel-refraktär auf jeglichen Vertreter der IMiD und PI, inklusive Pomalidomid und Carfilzomib. In den von der EMA betrachteten Studien bei stark vorbehandelten Patienten konnte mit Daratumumab das längste Gesamtüberleben erzielt werden. Gleichzeitig ergibt sich für Daratumumab ein zumindest vergleichbares oder besseres Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Pomalidomid und Carfilzomib. Daher hat Daratumumab auf der Grundlage der einarmigen Studien Sirius und GEN501 in einem beschleunigten Verfahren die Zulassung bereits vor Abschluss des damals laufenden Phase-III-Programmes erhalten (20.5.2016).

Durch den Nachweis der überlegenen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie soll der Nachweis erbracht werden, dass Daratumumab den therapeutischen Bedarf der Patienten decken kann.

Tabelle 3-6: Überblick Studien bei stark vorbehandelten Patienten und medianes OS

	Dara mono n = 106 SIRIUS	**Poma mono n = 108 MM-002**	**Poma + LD-dex n = 113 MM-002**	**Poma + LD-dex n = 302 MM-003**	**Carf mono n = 266 PX171-003-A1**	**Carf mono n = 157 FOCUS**
Mediane Anzahl Vortherapien	5	5	5	5	5	5
Refraktär auf						
PI + IMid	95%	61%	62%	75%	80%	62%
Bort + Len	82%	61%	62%	75%	80%	62%
Pom	63%	0	0	0	NR	NR
Carf	48%	NR	NR	NR	0	0
Gesamtüberleben (Quellen: Dossier Dara, G-BA-Beschlüsse, Clinicaltrials.gov)						
Medianes OS *(med. follow up)*	17,5 M. (*9,3 M.*) 18,6 M. (*20,7 M.*)	13,7 M. (*9,4 M.*) 13,7 M. (*14,2 M.*)	14,4 M. (*9,4 M.*) 16,5 M. (*14,2 M.*)	12,7 M. (*10 M.*) 13,1 M. (*15,4 M.*)	15,4 M. *(NB)*	10,2 M. *(27,8 M)*
Nebenwirkungen (Quellen: Dossier Dara, G-BA-Beschlüsse, Clinicaltrials.gov)						
UE **(Therapie-assoziiert)**	105 (99,1%) (81 (76,4%))	(NB)	(NB)	297 (99,0%) (269 (89,7%))	266 (100%) (NB)	(NB)
SUE **(Therapie-assoziiert)**	32 (30,2%) (8 (7,5%))	50 (46,7%) (NB)	69 (61,6%) (NB)	183 (61,0%) (90 (30,0%))	126 (47,4%) (NB)	92 (58,6%) (NB)
UE Grad ≥3 **(Therapie-assoziiert)**	70 (66,0%) (31 (29,3%))	(NB)	(NB)	259 (86,3%) (202 (67,3%))	(NB)	(NB)
Therapieabb. aufgrund UE **(Therapie-assoziiert)**	5 (4,7%) (0 (0%))	(NB)	(NB)	31 (10,3%) (11 (3,7%))	(NB)	(NB)

Bort.: Bortezomib; Carf.: Carfilzomib; Dara: Daratumumab; IMiD: Immunmodulatory Drug (Immunmodulator); LD-dex: Low-Dose Dexamethason; Len: Lenalidomid; M.: Monate; n: Anzahl; NR: not reached; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PI: Proteasom-Inhibitor

Quelle: (54-59)

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 (60).

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister, das die genaue Zahl der Krebserkrankungen aufzeigt, existiert in Deutschland nicht. Auch andere Datenquellen, die vollständige Informationen über epidemiologische Kennzahlen des Multiplen Myeloms in Deutschland geben, sind nicht vorhanden. Daher ist es nur möglich, sich der Inzidenz und Prävalenz in dieser Indikation über eine Schätzung zu nähern.

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 (60). Die Publikation „Bericht zum Krebsgeschehen“ ist erstmalig im November 2016 mit Daten des Berichtsjahres 2013 veröffentlicht worden und soll zukünftig alle fünf Jahre erscheinen (61). 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 Myelom-Erkrankungen- (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 neuerkrankt sind, bei 3.680 Männern und 2.980 Frauen und weist im Vergleich zu den Berichtsjahren 2011 und 2012 eine leichte Steigerung auf (60, 61).

- 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 3-7).

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 (60). 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 3-7: 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.

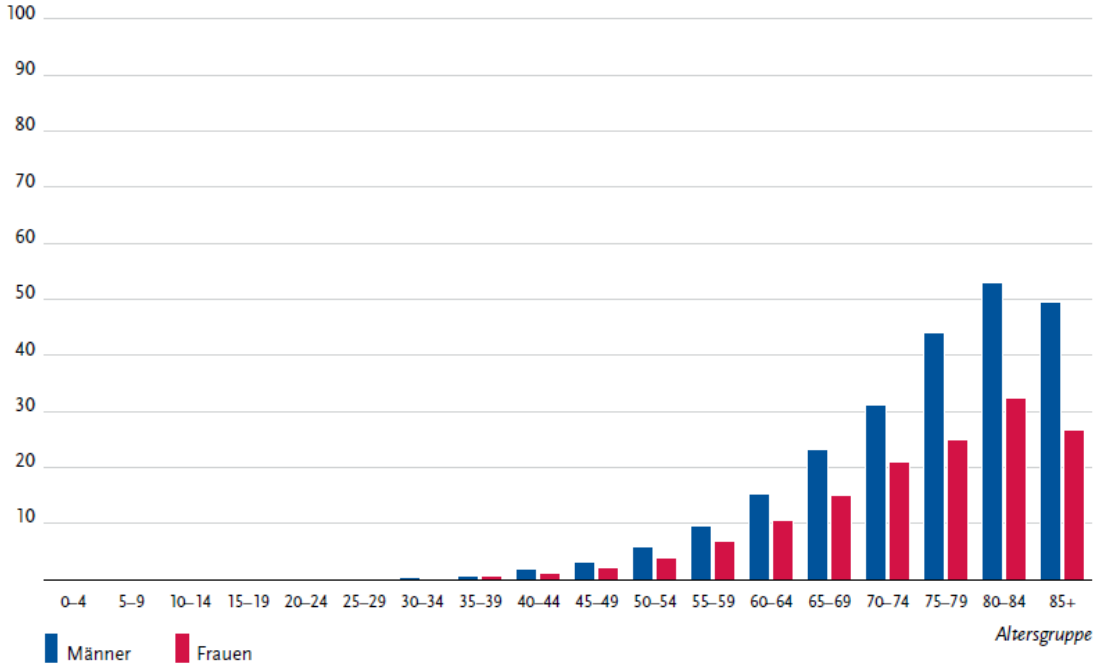
a: Basierend auf der Annahme, dass 97,3% der Patienten aus der Gruppe ICD-10 C90 auf die Diagnosegruppe ICD-10 C90.0 entfallen, wurden 2,7% abgezogen.
b: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N=1 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; k. A.: keine Angabe; RKI: Robert Koch-Institut

Quelle: (60, 61) und auf Grundlage eigener Berechnungen

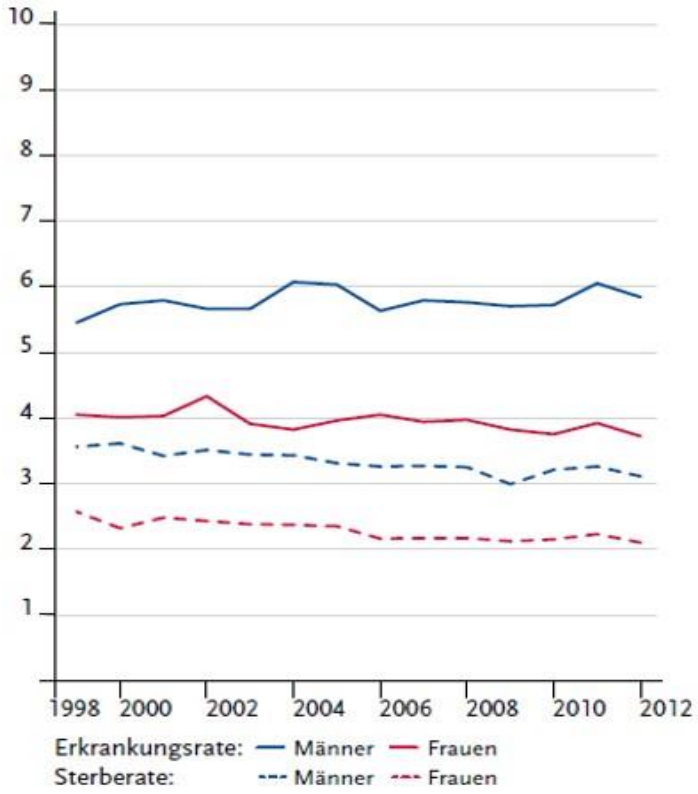
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter stark an (Abbildung 3-3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (60).

Die RKI-Daten zeigen, dass die altersstandardisierten Erkrankungsraten zwischen 1999 und 2012 bei Männern und Frauen nahezu konstant sind, während die Sterberaten bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sind (Abbildung 3-4) (60). 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) (62).



Quelle: (60)

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



Quelle: (60)

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 (61). Über eine Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD stellt das RKI inzwischen außerdem Daten zur 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 zur Verfügung, 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 (63). 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 (64).

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 3-8 sind die Angaben des RKI zur 10-Jahres-Prävalenz wiedergegeben (64).

Tabelle 3-8: 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: (64)

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%)) (60). 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 (60). 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 3-9).

Tabelle 3-9: 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 3-9). 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 (65). 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 (siehe auch Nutzenbewertung von Elotuzumab vom 29.08.2016) (66). 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 (60). 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 3-10).

Tabelle 3-10: 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**

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.
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

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 3-11).

Tabelle 3-11: 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 3-12 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 (67). 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 (68). 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 (60), ist davon auszugehen, dass nur in sehr vereinzelten 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 3-12: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Schätzung der Patienten mit einer ICD-10 C90.0 Diagnose	**Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich** • 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	**Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich** • 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	**Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich** • 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 Unterschätzung hin
Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2022	**Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich** • 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	**Wahrscheinlich Unterschätzung** • 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 3-13 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 3-13: 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	2.856-4.140	2.482-3.598
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Zielpopulation von Daratumumab sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Aus publizierten Daten des RKI oder ähnlich validen, öffentlich verfügbaren Quellen lässt sich die Zielpopulation nicht quantifizieren. Auch zu einzelnen Schritten, wie z. B. der Bestimmung der Anzahl der Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, oder der Patienten, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, existieren keine ausreichend validen und anerkannten Daten. Bereits die Bestimmung des Anteils der Patienten mit einem Multiplen Myelom (Abschnitt 3.2.3) erfolgt auf Basis von Annahmen, da keine Daten auf Bundesebene verfügbar sind. Dieser Tatsache sind auch der G-BA und das IQWiG in bisherigen Bewertungsverfahren gefolgt.

Relevant sind in diesem Zusammenhang die Verfahren zu den Wirkstoffen Pomalidomid und Panobinostat, für die eine nahezu identische Zielpopulation quantifiziert wurde. Die zugrundeliegenden Indikationsgebiete weisen minimale Unterschiede auf (69, 70), die jedoch so geringfügig sind, dass der G-BA bezüglich der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu einem gleichen Schluss kam („ca. 2.300 Patienten“) (71, 72). Die Beschlüsse basieren auf Dossiereinreichungen mit Verfahrensbeginn 01. Oktober 2015 und einer Beschlussfassung am 17. März 2016. Wie im ersten Nutzenbewertungsverfahren der Daratumumab Monotherapie (Orphan Drug) mit Verfahrensbeginn am 01. Juni 2016 und einer Beschlussfassung am 01. Dezember 2016 bereits aufgezeigt, weist die Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms pro Jahr eine steigende Tendenz auf, wodurch davon auszugehen ist, dass „2.300 Patienten“ für das vorliegende Dossier eine Unterschätzung darstellen (55). Dennoch kam auch hier der G-BA zum gleichen Schluss und legte eine GKV-Zielpopulation von ca. 2.300 Patienten fest (59).

Da für dieses sehr spezifische Indikationsgebiet in den Daten des RKI und anderen publizierten, öffentlich verfügbaren Quellen keine Informationen existieren und die Zielpopulation somit nicht aus den Inzidenz- oder Prävalenzdaten aus Abschnitt 3.2.3 hergeleitet werden kann, wurde zur Quantifizierung der Zielpopulation eine Krankenkassendatenanalyse aus der Forschungsdatenbank des InGef (vormals HRI), die Krankenkassendaten von ca. 4 Mio. Versicherten enthält, durchgeführt (68). Die InGef Forschungsdatenbank enthält Daten von ungefähr 75 verschiedenen Krankenkassen (derzeit ca. 110 in Deutschland). Der Datensatz entspricht den deutschen Bevölkerungsstrukturen nach Alter und Geschlecht (Struktur gemäß 31. Dezember 2013 / Statistisches Bundesamt). Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits gezeigt, decken sich die Ergebnisse zur Prävalenz aus dieser Analyse gut mit einer weiteren Krankenkassendatenanalyse durch die Arvato Health Analytics GmbH (67), wodurch die Hochrechnungen aus diesen Analysen insgesamt als verlässlich angesehen werden.

Zur Bestimmung der Patienten mit Multiplem Myelom in der Zielpopulation 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 Zeitraum 01. Januar 2009 bis 30. September 2014 mindestens eine Verordnung von Bortezomib (ATC: L01XX32, OPS: 6-001.9) bei quartalsgleicher Diagnose Multiples Myelom
- und die im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis 30. September 2014 mindestens eine Verordnung von Thalidomid (ATC: L04AX02) oder Lenalidomid (ATC: L04AX04, OPS: 6-003.g) bei quartalsgleicher Diagnose Multiples Myelom
- und die im Falle des Versterbens im Jahr 2014 keine Verordnung der oben aufgeführten Wirkstoffe 12 Wochen vor ihrem Tod aufweisen
- und bei denen nach der letzten abgeschlossenen Therapie und der Folgetherapie weniger als 60 Tage liegen (Bortezomib: 21 Tage pro Zyklus, Thalidomid: 6 Wochen pro Zyklus, Lenalidomid: 28 Tage pro Zyklus)

oder

- im Zeitraum vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014 am Multiplen Myelom erkrankt sind
- und die im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis 31. Dezember 2014 mindestens eine Verordnung von Pomalidomid (ATC: L04AX06) bei quartalsgleicher Diagnose Multiples Myelom aufweisen.

Abbildung 3-5 verdeutlicht den Aufgriff der Zielpopulation. Demnach haben eingeschlossene Patienten in den Jahren 2009 bis 2014 sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid oder Thalidomid erhalten, d. h. sowohl einen PI als auch ein IMiD. Weiteres Einschlusskriterium war, dass die Patienten im Anschluss an die Therapien noch leben, so dass sie für eine Folgetherapie mit Daratumumab in Frage kommen. Des Weiteren berücksichtigt das Einschlusskriterium: „bei denen nach der letzten abgeschlossenen Therapie und der Folgetherapie weniger als 60 Tage liegen“, dass das Indikationsgebiet nur Patienten umfasst, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Patienten bereits Pomalidomid erhalten haben. Diese sind aufgrund des sehr ähnlichen und nur aufgrund der expliziten Nennung der Wirkstoffe etwas stärker eingeschränkten Indikationsgebiets von Pomalidomid (in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben auch für eine Daratumumab Therapie geeignet (69).

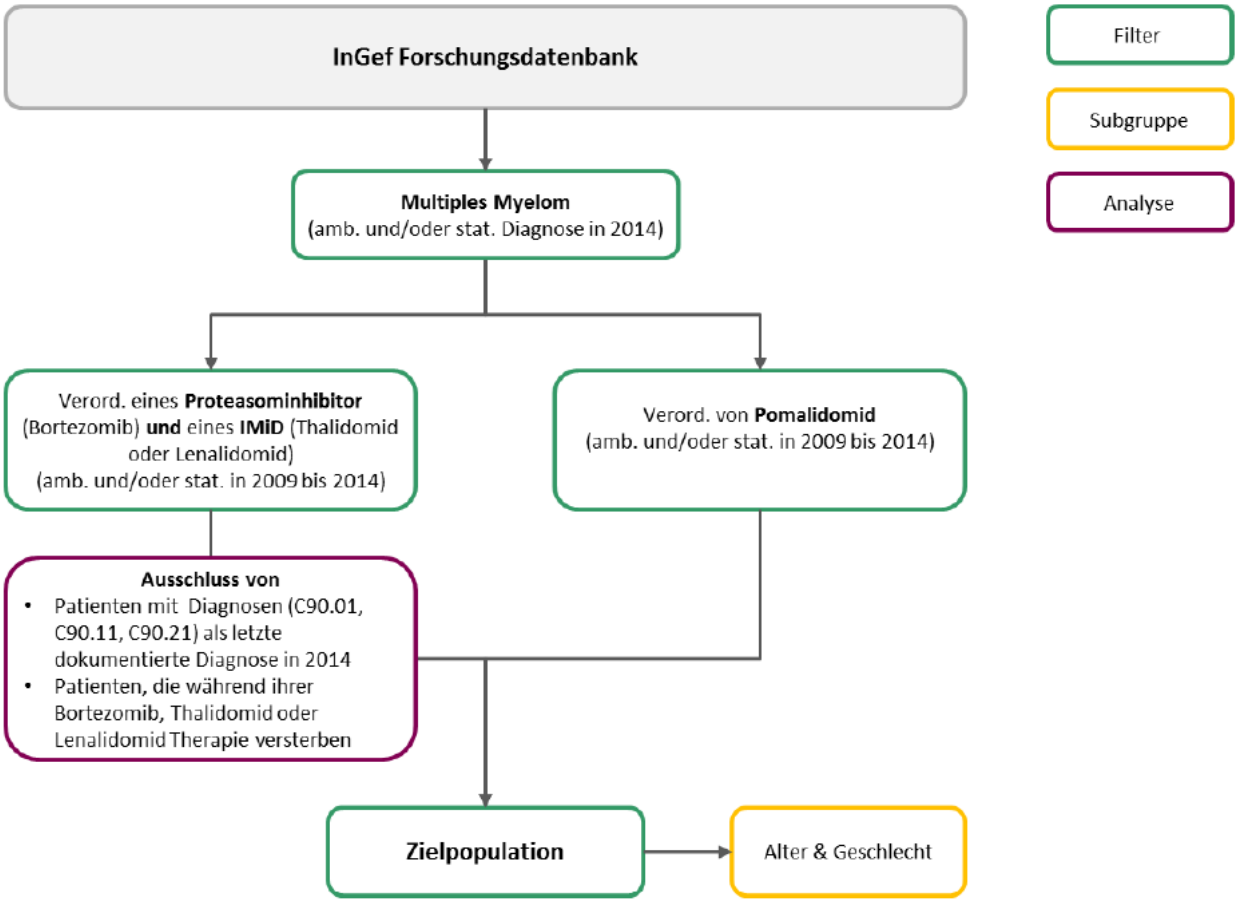


Abbildung 3-5: Aufgriff der Zielpopulation

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 (60), ist davon auszugehen, dass nur in sehr vereinzelten 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. Daraus ergab sich für die Zielpopulation in Deutschland eine Anzahl von 2.587-3.749 Patienten, was einem GKV-Anteil von 2.238-3.243 Patienten entspricht. Von dieser Zahl werden, wie bereits hergeleitet, 2,7% abgezogen, um nur die Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom zu quantifizieren. Dies führt zu 2.517-3.648 Patienten und zu einem GKV-Anteil von 2.178-3.155 Patienten in der Zielpopulation. Um die Patientenzahl auf das Jahr 2017 hochzurechnen, muss eine jährliche Steigerungsrate herangezogen werden. Der Konsistenz halber wird diejenige aus Abschnitt 3.2.3 (mit 4,3%) herangezogen. Demzufolge erhält man auf Basis dieser Analyse für das Jahr 2017 2.856-4.140 Patienten in der Zielpopulation.

Der Anteil der GKV-Population liegt bei 86,9%, basierend auf 71,4 Mio. GKV-Versicherten- (Stand März 2017) bei einer Bevölkerungszahl von 82,2 Mio. (Stand 2015) in Deutschland (73). Nach Abzug von 13,1% beträgt die berechnete GKV-Zielpopulation somit 2.482-3.598 Patienten.

Diese Analyse weist Unsicherheiten auf, da die Datenbank nur einen kleinen Teil der deutschen Gesamtbevölkerung abdeckt, wodurch eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung per se mit einer Unsicherheit verbunden ist. Die Ergebnisse können sowohl Unter- als auch Überschätzungen der tatsächlichen Werte darstellen. Der Algorithmus zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, wie in Abbildung 3-5 dargestellt, stellt eine Näherung an das zugelassene Indikationsgebiet für eine Daratumumab Monotherapie dar. Ein Punkt, der in diesem Algorithmus zu einer Unterschätzung führen kann, ist, dass nur Daten ab 2009 verfügbar sind, wodurch keine Patienten erfasst werden, deren Therapie mit einem PI oder IMiD bereits weiter zurückliegt.

Tabelle 3-14 fasst die Unsicherheiten bei der Herleitung dieser GKV-Zielpopulation zusammen. Für das spezifische Indikationsgebiet der Daratumumab Therapie stehen keine besseren Datenquellen zur Verfügung. Das Ergebnis der hier verwendeten Krankenkassendatenanalyse stimmt mit den folgenden anfänglich getroffenen Annahmen überein:

1. Die Prävalenz des Multiplen Myeloms liegt höher als in bisherigen vom G-BA bewerteten Dossiers im selben Indikationsgebiet.
2. Die Zielpopulation liegt höher als die ca. 2.300 Patienten, die der G-BA in den Verfahren zu Pomalidomid, Panobinostat und zur Daratumumab Monotherapie (Orphan Drug) beschlossen hatte.

Auf Basis dieser Analyse und der anschließenden Hochrechnung wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bei 2.482-3.598 Patienten liegt.

Tabelle 3-14: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.4

Datengrundlage	**Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich** • Krankenkassendatenanalyse stellt beste verfügbare Quelle dar, um die Zahl der Patienten zu schätzen, die für die spezifische Indikation von Daratumumab in Frage kommen • Annahme, dass die Ergebnisse der Analyse auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind • Daten von 2014
Algorithmus zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	**Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich** • Daten ab 2009 verfügbar, wodurch keine Patienten erfasst werden, die möglicherweise bereits zuvor mit PI oder IMiD behandelt wurden • Teile des Indikationsgebiets „rezidiviert und refraktär“ sowie „Progress unter der letzten Therapie“ lassen sich in Krankenkassendaten schlecht abbilden • Fehldiagnosen können nicht ausgeschlossen werden • Einschränkung „durchgängig beobachtbar“ schließt Krankenkassen-Wechsler aus • Einschluss der Patienten ab 15-19 Jahren, um die Einschränkung des Labels auf Erwachsene abzubilden
IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasom-Inhibitor	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Nicht-quantifizierbar mindestens beträchtlich	2.482-3.598
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im zugelassenen Anwendungsgebiet von Daratumumab ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens nicht quantifizierbar mindestens 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 3.2.3 wurden neben Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes auch drei 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 herangezogen.

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(22):5412-7.

2. Goldschmidt H. *Das Multiple Myelom (Plasmozytom) - Diagnose und Therapie*: UNI-MED Verlag AG; 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 JR, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, 3rd, Brindley CO, et al. *A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma*. Blood. 1966;27(3):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*. Jama. 1964;189:758-62.

7. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances*. American Journal of Hematology. 2016;91(1):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(5):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 Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

10. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. *The genetic architecture of multiple myeloma*. Nature Reviews Cancer. 2012;12(5):335-48.

11. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2007;138(5):563-79.

12. Eby CS. *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias*. Hematology 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(5):378-86.

14. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. *Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease*. Current Opinion in Supportive Palliative Care. 2014;8(4):407-13.

15. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Review of Hematology. 2014;7(1):113-25.

16. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007;21(6):1231-46, xi.

17. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Practice & Research Clincal Haematology. 2005;18(4):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(6):587-600.

19. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1779-88.

20. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) ICD10:E85* 2016 [14.08.2017]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@view/html/index.html.

21. Wirk B. *Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency*. Bone Marrow Transplant. 2011;46(6):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(33):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(1):76-103.

24. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. International Journal of Cardiology. 2016;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 and Leukemia. 2015;15(5):286-91.

26. Schroers R, Zettl F, Jung W. *[Multiple myeloma - diagnostics]*. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2005;130(6):278-82; quiz 87-90.

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(9):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 MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2014;15(12):e538-48.

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(26):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(3):250-6.

34. Kumar S, 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(8):e328-46.

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(18):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(5):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(11):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(20):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(20):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 Transplant. 2016;51(12):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*. JAMA Oncology. 2017;3(1):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(20):3043-51.

43. Landgren O, Morgan GJ. *Biologic frontiers in multiple myeloma: from biomarker identification to clinical practice*. Clinical Cancer Research. 2014;20(4):804-13.

44. Hajek R. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure*. InTechOpen. 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 Transplant. 2014;49(2):223-7.

47. Sonneveld P, Broijl A. *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma*. Haematologica. 2016;101(4):396-406.

48. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand April 2017)*. 2017.

49. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. *Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2015;373(13):1207-19.

50. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial*. The Lancet. 2016;387(10027):1551-60.

51. Durie BG. *International Myeloma Foundation. Concise review of the disease and treatment options: multiple myeloma, International Myeloma Foundation*. 2016.

52. Usmani S, Desai A, Ahmadi T, Ng Y, Sung G, Mehra M, et al. *Analysis of Overall Survival in Multiple Myeloma Patients with ≥3 Lines of Therapy Including a PI and an IMiD or Double Refractory to a PI and an IMiD Using Real-World Data*. . 20th Congress of the European Hematologyy Association; June 11-14; Wien2015.

53. 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.

54. EMA. *European Medicine Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Darzalex (daratumumab) for the treatment of plasma cell myeloma. EMA/COMP/332269/2016 Committee for Orphan Medicinal Products8 June 2016*. 2016.

55. 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, Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238*. 2016.

56. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. *Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study*. Blood. 2014;123(12):1826-32.

57. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2013;14(11):1055-66.

58. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosinol L, Nagler A, et al. *A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS)*. Leukemia. 2017;31(1):107-14.

59. 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 – Daratumumab. 1. Dezember 2016*. 2016.

60. RKI. *Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe 2015*. 2015.

61. RKI. *Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. . 2016.

62. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. *Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients*. Leukemia. 2014;28(5):1122-8.

63. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 504, Ixazomib (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: April 2017*. 2017.

64. 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.

65. Tomeczkowski J, Wirth D, Tapprich C, Knauf W. *Analysis of Prevalence and Treatment of Multiple Myeloma in German Statutory Sick Funds and Claim Data*. 2012.

66. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG_Berichte Nr. 426, Elotuzumab (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: August 2016*. 2016.

67. Arvato Health Analytics GmbH. *Multiples Myelom - Prävalenz und Therapieleitlinien. Projekt in Zusmanmenarbeit mit Janssen-Cilag. Ergebnispräsentation AP1*. 2016.

68. 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.

69. Celgene Europe Ltd. *Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln. (Stand September 2016)*. 2016.

70. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Farydak® Hartkapseln. (Stand Juni 2017)*. 2017.

71. 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 - Pomalidomid. Stand: März 2016*. 2016.

72. 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 - Panobinostat. Stand: März 2016*. 2016.

73. 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.

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 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in der Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-23 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 als Monotherapie und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das **Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“** 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 rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“, wurde vom G-BA folgende zVT festgesetzt (1):

„In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.“

Zusätzlich schreibt der G-BA (1):

„Wir weisen darauf hin, dass von der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine Best Supportive Care umfasst ist. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.“

Zugelassene Wirkstoffe im genannten Anwendungsgebiet sind:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Vincristin, Panobinostat, Prednisolon, Prednison, Pomalidomid, Elotuzumab, Ixazomib

Die Kosten für Carmustin werden nicht beschrieben, da Carmustin auf dem deutschen Markt nicht verfügbar ist.

Interferon alfa-2b hat keinerlei Relevanz mehr in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Es ist ein körpereigener Wirkstoff, der antiproliferative und immunregulatorische Effekte hat und so unter anderem die Vermehrung von Plasmazellen und Myelomzellen hemmt (2). Über 30 Jahre wurde Interferon aus Mangel an Alternativen für die Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt. Trotz beträchtlichem wissenschaftlichen Aufwandes bleibt die Rolle dieser Therapie für das Multiple Myelom letztlich unklar. Insgesamt scheint Interferon, welches v. a. als Erhaltungstherapie eingesetzt wurde, nur geringen Nutzen zu haben und ist zudem mit signifikanten Nebenwirkungen, geringer Verträglichkeit und reduzierter Lebensqualität assoziiert, was die praktische Anwendung deutlich limitiert (3, 4).

Vincristin wird als Monotherapie beschrieben, kann in Realität jedoch in diversen Therapieprotokollen mit etlichen Wirkstoffen gemeinsam zur Anwendung kommen.

Melphalan, Prednison, Prednisolon sind im Multiplen Myelom im zu beschreibenden Anwendungsgebiet in Form des „Alexandrian-Schema“ (Melphalan in Kombination mit Prednison) verwendbar.

Dexamethason ist Kombinationspartner in zahlreichen Therapieregimen. Als Einzelsubstanz wird es jedoch lediglich unter Best Supportive Care subsummiert.

Alle anderen Wirkstoffe werden ebenfalls ausschließlich in den jeweils zugelassenen Behandlungsregimen laut Fachinformation berechnet und beschrieben.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (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 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab als Monotherapie				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	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	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Behandlungszyklen 4 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Bortezomib als Monotherapie				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m^2 an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m^2 an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Peg. lip. Doxorubicin		30 mg/m^2 an Tag 4 für 8 Zyklen	8	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² 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
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison				
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1000 mg/m² an Tag 1	17,33	1
Prednison		2 mg/kg täglich an den Tagen 1-4	17,33	4
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Melphalan in Kombination mit Prednison				
Melphalan	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Behandlungszyklen 0,25 mg/kg täglich an den Tagen 1-4	13	4
Prednison		2 mg/kg täglich an den Tagen 1-4	13	4
Vincristin als Monotherapie				
Vincristin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Einmal wöchentlich 1,4 mg/m² an Tag 1	52	1
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12	16	6
Bortezomib		1,3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in den Zyklen 1-8 1,3 mg/m² an den Tagen 1 und 8 in den Zyklen 9-16	16	2 bis 4
Dexamethason		20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 in den Zyklen 1-8 20 mg an den Tagen 1, 2, 8 und 9 in den Zyklen 9-16	16	4 bis 8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) Erstes Behandlungsjahr: 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 Folgejahre: 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15	Erstes Behandlungsjahr: 13 Folgejahre: 13	Erstes Behandlungsjahr: 2 bis 4 Folgejahre: 2
Lenalidomid		25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Erstes Behandlungsjahr: 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 Folgejahre: 28 mg oral an den Tagen 1 und 15 40 mg oral an den Tagen 8 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 27 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Zyklus 13: 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 bis 6 <u>Folgejahre:</u> 4
Lenalidomid		25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) Erstes Behandlungsjahr: Zyklus 1: 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2 bis 13: 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Folgejahre: 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	Erstes Behandlungsjahr: 13 Folgejahre: 13	Erstes Behandlungsjahr: 6 Folgejahre: 6
Dexamethason		20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	13	8
Doxorubicin als Monotherapie				
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 75 mg/m² an Tag 1	17,33	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4mg 1x täglich an den Tagen 1, 8 und 15	13	3
Lenalidomid		25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Best Supportive Care				
Individuell verschieden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	0 bis 365	0 bis 365
Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	Kontinuerlich	365	1

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.

ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; m^2: Quadratmeter; peg. lip.: pegylated liposomes

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 wird sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab 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

Daratumumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

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

Bei der Therapie mit Daratumumab wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (5).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (6).

Die Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen. Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben (6). Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus (7).

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

Bei Pomalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgegeben (6).

Bortezomib als Monotherapie

Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen (peg. lip.) Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (8).

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei 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.

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, Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (8).

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei 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/m² an TaG 4 eines Bortezomib-Zyklus angewandt. Daraus ergeben sich 8 Behandlungstage insgesamt (9).

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (8).

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei 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.

Dexamethason 20 mg wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des Behandlungszyklus mit Bortezomib oral eingenommen. Daraus ergeben sich 64 Behandlungstage insgesamt (7).

Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison

Cyclophosphamid „ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: […] - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)“ (10).

Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von 1000 mg/m² intravenös an Tag 1 in Kombination mit Prednison angewendet und alle 3 Wochen wiederholt. Daraus ergeben sich 17,33 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Die Gabe von Prednison in einer Dosierung von 2 mg/kg erfolgt basierend auf den Angaben zum Alexandrian-Schema an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 21-Tage-Zyklus (11). Daraus ergeben sich 69,32 Behandlungstage pro Jahr.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben (12).

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 (12).

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 (12).

Melphalan in Kombination mit Prednison

Melphalan ist zugelassen laut Fachinformation zur Behandlung von „Multiples Myelom (Plasmozytom)“ (13).

Melphalan wird in einer Dosierung von 0,25 mg/kg oral über 4 Tage in einem 28-Tage-Zyklus eingenommen. Daraus ergeben sich bei 13 Zyklen insgesamt 52 Behandlungstage pro Jahr.

Die Gabe von Prednison in einer Dosierung von 2 mg/kg erfolgt basierend auf den Angaben zum Alexandrian-Schema an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 28-Tage-Zyklus (11). Daraus ergeben sich bei 13 Zyklen insgesamt 52 Behandlungstage pro Jahr.

Vincristin als Monotherapie

Vincristin „wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: […] - Multiplem Myelom“ (14).

Vincristin wird in einer Dosierung von 1,4 mg/m² einmal wöchentlich verabreicht.

Daraus ergeben sich insgesamt 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben (15).

Die empfohlene Anfangsdosis von Panobinostat beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus. Insgesamt kann 16 Zyklen lang behandelt werden. Daraus ergeben sich 96 Behandlungstage pro Jahr.

Bortezomib wird in Zyklus 1 bis 8 in einer Dosierung von 1,3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Von Zyklus 9 bis 16 an den Tagen 1 und 8. Daraus ergeben sich insgesamt 48 Behandlungstage.

Dexamethason 20 mg oral wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 über die Zyklen 1 bis 8 gegeben. In den Zyklen 9 bis 16 an den Tagen 1, 2, 8 und 9. Daraus ergeben sich insgesamt 96 Behandlungstage pro Jahr (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 (16).

Elotuzumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 über zwei 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 (12).

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 (7).

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (17).

Carfilzomib wird in Zyklus 1 in einer Dosierung von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 angewandt. In einer Dosierung von 27 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16. In den Zyklen 2 bis 12 erfolgen die Gaben in einer Dosierung von 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16. Ab Zyklus 13 erfolgen die Gaben in einer Dosierung von 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16. Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 2 Behandlungstage mit 20 mg/m² und 74 Behandlungstage mit 27 mg/m². In allen Folgejahren ergeben sich dadurch 52 Behandlungstage mit 27 mg/m².

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 (12).

Dexamethason 40 mg oral wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 über alle 13 Zyklen gegeben. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr (7).

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (17).

Carfilzomib wird in Zyklus 1 in einer Dosierung von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 verabreicht. In einer Dosierung von 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16. Ab Zyklus 2 wird Carfilzomib in einer Dosierung von 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 gegeben. Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 2 Behandlungstage mit 20 mg/m² und 76 Behandlungstage mit 56 mg/m². In allen Folgejahren ergeben sich hieraus 78 Behandlungstage mit 56 mg/m².

Dexamethason 20 mg oral an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 wir über alle 13 Zyklen gegeben. Daraus folgen 104 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Doxorubicin als Monotherapie

Doxorubicin ist unter anderem zugelassen für „fortgeschrittenes Multiples Myelom“ (9).

Als Monotherapie wird Doxorubicin in einer Dosierung von 75 mg/m² intravenös als Einzeldosis oder an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht. Grundsätzlich erfolgen 17,33 Gaben pro Patient und Jahr innerhalb eines Zyklus.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (18).

Ixazomib wird in einer Dosierung von 4 mg oral an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus angewandt. Daraus ergeben sich bei 13 Zyklen im Jahr insgesamt 39 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 (12).

Dexamethason 40 mg oral wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 über alle 13 Zyklen gegeben. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr (7).

Best Supportive Care

Als Best Supportive Care (BSC) wird vom G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Somit stellt BSC keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell ausgestaltet, so dass eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten wird dadurch erschwert. Folgerichtig wird für BSC der Hinweis „individuell unterschiedlich“ gegeben.

Zudem wird von einer mindestens einmal täglichen BSC-Leistung bis zum Tode ausgegangen, die dem Patienten gemäß § 37b Abs. 1 SGB V zusteht: „Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwändige Versorgung benötigen, haben Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung“.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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 als Monotherapie			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 16 mg/kg KG Erstes Behandlungsjahr: Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen Folgejahre: 1x alle 4 Wochen	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Behandlungszyklen 4 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Bortezomib als Monotherapie			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m^2 an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	32
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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/m² an Tag 4 für 8 Zyklen	8
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m^2 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison			
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1000 mg/m² an Tag 1	17,33
Prednison		2 mg/kg täglich an den Tagen 1-4	69,32
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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
Melphalan in Kombination mit Prednison			
Melphalan	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Behandlungszyklen 0,25 mg/kg täglich an den Tagen 1-4	52
Prednison		2 mg/kg täglich an den Tagen 1-4	52
Vincristin als Monotherapie			
Vincristin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Einmal wöchentlich 1,4 mg/m² an Tag 1	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12	96
Bortezomib		1,3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in den Zyklen 1-8 1,3 mg/m² an den Tagen 1 und 8 in den Zyklen 9-16	48
Dexamethason		20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 in den Zyklen 1-8 20 mg an den Tagen 1, 2, 8 und 9 in den Zyklen 9-16	96
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) Erstes Behandlungsjahr: 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 Folgejahre: 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15	Erstes Behandlungsjahr: 30 Folgejahre: 26
Lenalidomid		25mg 1 x täglich an den Tagen 1-21	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Dexamethason		Erstes Behandlungsjahr: 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 Folgejahre: 28 mg oral an den Tagen 1 und 15 40 mg oral an den Tagen 8 und 22	Erstes Behandlungsjahr: 28mg: 30 40mg: 22 Folgejahre: 28mg: 26 40mg: 26
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) Erstes Behandlungsjahr: Zyklus 1: 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 27 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Zyklus 13: 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16 Folgejahre: 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16	Erstes Behandlungsjahr: 20mg/m²: 2 27mg/m²: 74 Folgejahre: 27mg/m²: 52
Lenalidomid		25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) Erstes Behandlungsjahr: Zyklus 1: 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2 bis 13: 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Folgejahre: 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	Erstes Behandlungsjahr: 20mg/m²: 2 56mg/m²: 76 Folgejahre: 56mg/m²: 78
Dexamethason		20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	104
Doxorubicin als Monotherapie			
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 75 mg/m² an Tag 1	17,33
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	39
Lenalidomid		25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Best Supportive Care			
Individuell verschieden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	0 bis 365
Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Kontinuerlich	365
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. ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; m^2: Quadratmeter; peg. lip.: pegylated liposomes			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedika-mentösen Behand-lung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwend-ungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab als Monotherapie				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13	16 mg/kg KG x 70 kg = 1.120 mg	Erstes Behandlungsjahr: 25.760 mg Folgejahre: 14.560 mg (DDD: 40 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)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	273	4 mg	1.092 mg (DDD: 3 mg/Tag)
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
Bortezomib als Monotherapie				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	32	1,3 mg/m² KOF x 1,8 m² = 2,34 mg	74,88 mg (DDD: 0,45 mg/Tag)
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	32	1,3 mg/m² KOF x 1,8 m² = 2,34 mg	74,88 mg (DDD: 0,45 mg/Tag)
Peg. lip. Doxorubicin		8	30 mg/m² KOF x 1,8 m² = 54 mg	432 mg (DDD: 3 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 Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	32	1,3 mg/m² KOF x 1,8 m² = 2,34 mg	74,88 mg (DDD: 0,45 mg/Tag)
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison				
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	17,33	1000 mg/m² KOF x 1,8 m² = 1.800 mg	31.194 mg (DDD: 0,25 g/Tag)
Prednison		69,32	2 mg/kg KG x 70 kg = 140 mg	9.704,80 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	273	25 mg	6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		52	40 mg	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)**
Melphalan in Kombination mit Prednison				
Melphalan	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	52	0,25 mg/kg KG x 70 kg = 17,5 mg	910 mg (DDD: keine)
Prednison		52	2 mg/kg KG x 70 kg = 140 mg	7.280 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Vincristin als Monotherapie				
Vincristin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	52	1,4 mg/m² KOF x 1,8 m² = 2,52 mg	131,04 mg (DDD: 0,36 mg)
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	96	20 mg	1.920 mg (DDD: 5,7 mg)
Bortezomib		48	1,3 mg/m² KOF x 1,8 m² = 2,34 mg	112,32 mg (DDD: 0,45 mg/Tag)
Dexamethason		96	20 mg	1.920 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)**
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 30 Folgejahre: 26	10 mg/kg KG x 70 kg = 700 mg	Erstes Behandlungsjahr: 21.000 mg Folgejahre: 18.200 mg (DDD: 50 mg/Tag)
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		Erstes Behandlungsjahr: 28mg: 30 40mg: 22 Folgejahre: 28 mg: 26 40 mg: 26	Erstes Behandlungsjahr: 28 mg 40 mg Folgejahre: 28 mg 40 mg	Erstes Behandlungsjahr: 28 mg x 30 = 840 mg 40 mg x 22 = 880 mg Folgejahre: 28 mg x 26 = 728 mg 40 mg x 26 = 1.040 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 20 mg/m²: 2 27 mg/m²: 74 Folgejahre: 27 mg/m²: 52	Erstes Behandlungsjahr: 20 mg/m² x 1,8 m² = 36 mg 27 mg/m² x 1,8 m² = 48,6 mg Folgejahre: 27 mg/m² x 1,8 m² = 48,6 mg	Erstes Behandlungsjahr: 20 mg/m²: 72 mg 27 mg/m²: 3.596,4 mg Folgejahre: 2.527,2 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		52	40 mg	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)**
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 20 mg/m²: 2 56 mg/m²: 76 Folgejahre: 56 mg/m²: 78	Erstes Behandlungsjahr: 20 mg/m² x 1,8 m² = 36 mg 56 mg/m² x 1,8 m² = 100,8 mg Folgejahre: 56 mg/m² x 1,8 m² = 100,8 mg	Erstes Behandlungsjahr: 20 mg/m²: 72 mg 56 mg/m²: 7.660,8 mg Folgejahre: 56 mg/m²: 7.862,4 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		104	20 mg	2.080 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
Doxorubicin als Monotherapie				
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	17,33	75 mg/m² KOF x 1,8 m² = 135 mg	2.339,55 mg (DDD: 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)**
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	39	4 mg	156 mg (DDD: noch nicht festgelegt)
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg (DDD: 10 mg/Tag)
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg (DDD: 1,5 mg/Tag)
Best Supportive Care				
Individuell verschieden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	0 bis 365	Individuell verschieden	Individuell verschieden
Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	365	1x täglich	365 Tage / Patient

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)**
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.				
DDD entnommen aus (19) mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017; falls nicht vorhanden individuell errechnet DDD: Defines Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m^2: Quadratmeter; peg. lip.: pegylated liposomes				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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-Index mit DDD-Angaben) gemäß § 73 Absatz 8 SGB V heraus. Auf die definierten Tagesdosen wird sich im Folgenden bezogen. Das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) legt für Erwachsene ein mittleres KG von 70 kg und eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,8 m² zugrunde (19).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab als Monotherapie

Daratumumab wird mit 16 mg/kg KG dosiert (5). 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 (5). 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Pomalidomid

Pomalidomid wird mit 4 mg oral dosiert (6). Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich somit 1.092 mg Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Die DDD von Pomalidomid wurde vom DIMDI mit 3 mg festgelegt.

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

Dexamethason

Dexamethason wird mit 40 mg oral an 4 Behandlungstagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg (7).

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

Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher 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 als Monotherapie

Bortezomib

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

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.

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin

Bortezomib

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

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®) wir mit 30 mg/m² an Tag 4 eines jeden Zyklus dosiert. Bei einer Körperoberfläche von 1,8 m² ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 54 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 432 mg (9).

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.

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

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

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 (7).

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).

Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird mit 1000 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich bei einer Körperoberfläche von 1,8 m² ein Verbrauch von 1.800 mg pro Gabe. Bei 17,33 Gaben ergeben sich 31.194 mg als Jahresdurchschnittsverbrauch (10).

Die DDD für Cyclophosphamid wurde vom DIMDI mit 0,25 g festgelegt.

Cyclophosphamid (Endoxan®) steht in einer Wirkstärke von 1 g in einer Packungsgröße von 6 Stück zur Verfügung. Pro Gabe sind somit 2 Packungen nötig. Insgesamt werden pro Jahr 36 Packungen verbraucht.

Prednison

Prednison wird mit 2 mg/kg oral an 4 Tagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich bei einem Gewicht von 70 kg ein Verbrauch von 140 mg pro Gabe. Bei 69,32 Gaben ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 9.704,80 mg (11).

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

Prednison ist in einer Wirkstärke vom 20 mg in einer Packung mit 100 Tabletten verfügbar. Für eine Gabe werden somit 7 Tabletten benötigt. Die Gesamtmenge an Wirkstoff von 9.704,80 mg kann aus insgesamt 5 Packungen entnommen werden.

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 gegeben. Bei 273 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg pro Patient (12).

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 mit 40 mg oral an 4 Behandlungstagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg (7).

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

Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher 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).

Melphalan in Kombination mit Prednison

Melphalan

Melphalan wird oral in einer Dosierung von 0,25 mg/kg dosiert. Daraus ergibt sich bei einem Gewicht von 70 kg ein Verbrauch von 17,5 mg pro Gabe. Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt bei 910 mg bei 52 Gaben (13).

Das DIMDI hat keine DDD für Melphalan festgelegt.

Melphalan steht in einer Wirkstärke von 2 mg in einer Packungsgröße mit 50 Tabletten zur Verfügung. Pro Gabe werden 9 Tabletten benötigt. Bei 52 Gaben pro Jahr werden 468 Tabletten verbraucht, die aus insgesamt 10 Packungen entnommen werden können.

Prednison

Prednison wird mit 2 mg/kg an vier Tagen pro Zyklus dosiert. Bei einem Gewicht von 70 kg ergibt sich ein Verbrauch von 140 mg pro Gabe. Bei insgesamt 52 Gaben pro Jahr liegt bei Jahresdurchschnittsverbrauch bei 7.280 mg (11).

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

Prednison ist in einer Wirkstärke von 20 mg in einer Packung mit 100 Tabletten verfügbar. Für eine Gabe werden somit 7 Tabletten benötigt. Die Gesamtmenge an Wirkstoff von 7.280 mg kann aus insgesamt 4 Packungen entnommen werden.

Vincristin als Monotherapie

Vincristin

Vincristin wird mit 1,4 mg/m² einmal pro Zyklus mit wöchentlicher Wiederholung dosiert. Der Verbrauch pro Gabe liegt bei einer Körperoberfläche von 1,8 m² bei 2,52 mg. Daraus ergibt sich bei 52 Gaben ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 131,04 mg (14).

Die DDD von Vincristin wurde vom DIMDI mit 0,36 mg festgelegt.

Vincristin steht unter anderem in Wirkstärken von 1 mg und 2 mg zur Verfügung. Für eine Gabe wird daher eine Packung der Wirkstärke 1 mg und eine Packung der Wirkstärke 2 mg benötigt. Insgesamt beträgt der Verbrauch pro Jahr somit 52 Packungen jeweils von den genannten Wirkstärken.

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Panobinostat

Panobinostat wird mit 20 mg oral einmal täglich an 6 Behandlungstagen dosiert. Bei 16 Zyklen ergeben sich somit 1.920 mg Jahresdurchschnittsverbrauch (15).

Die DDD von Panobinostat wurde vom DIMDI mit 5,7 mg festgelegt.

Panobinostat steht in einer Wirkstärke von 20 mg in einer Packung mit 6 Tabletten zur Verfügung. Somit werden bei 16 Zyklen insgesamt 16 Packungen verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird in den ersten acht Zyklen mit 1,3 mg/m² KOF dosiert und an 4 Tagen pro Zyklus verabreicht. Bei 1,8 m² KOF ergeben sich 2,34 mg pro Gabe. In den Zyklen 9 bis 16 wird Bortezomib an 2 Tagen pro Zyklus verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 112,32 mg (8).

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 48 Gaben pro Jahr werden somit 48 Packungen Bortezomib verbraucht.

Dexamethason

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral. Bei 96 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.920 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. Die Wirkstoffmenge 1.280 mg für die ersten 8 Zyklen kann aus 4 Packungen entnommen werden. Die Wirkstoffmenge 640 mg für die Zyklen 9 bis 16 kann aus 2 Packungen entnommen werden. Insgesamt werden somit 6 Packungen Dexamethason verbraucht (7).

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 (16).

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 (12).

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 (7).

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.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib

Zyklus 1: Carfilzomib wird an den Tagen 1 und 2 mit 20 mg/m² dosiert. Bei 1,8 m² KOF werden 36 mg pro Gabe benötigt. Die Dosis von 72 mg für beide Gaben kann aus zwei 30 mg und zwei 10 mg Packungen Carfilzomib entnommen werden. Die weiteren vier Gaben im ersten Zyklus erfolgen mit 27 mg/m², bei 1,8 m² also 48,6 mg pro Gabe. Eine Gabe mit 48,6 mg kann durch eine 30 mg und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für die vier Gaben insgesamt 4 Packungen zu je 30 mg und 8 Packungen zu je 10 mg (17).

Zyklus 2 bis 12: Carfilzomib wird an 6 Tagen pro Zyklus zu je 48,6 mg (1,8 m² x 27 mg/m²) gegeben. Eine Gabe mit 48,6 mg kann durch eine 30 mg und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Insgesamt werden also für 11 Zyklen 66 Packungen zu je 30 mg verbraucht und 132 Packungen zu je 10 mg.

Zyklus 13: Ab Zyklus 13 werden 4 Gaben pro Zyklus zu je 48,6 mg (1,8 m² x 27 mg/m²) verabreicht. Eine Gabe mit 48,6 mg kann durch eine 30 mg und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Somit werden in Zyklus 13 noch 4 Packungen zu je 30mg und 8 Packungen zu je 10 mg verbraucht.

Insgesamt werden 3.668,4 mg Wirkstoff im ersten Behandlungsjahr verbraucht.

In allen Folgejahren wiederholt sich Zyklus 13 kontinuierlich. Bei insgesamt 13 Zyklen ergeben sich somit 2.527,20 mg Wirkstoff als Jahresdurchschnittsverbrauch. Der Verbrauch kann aus 52 Packungen zu je 30 mg und 104 Packungen zu je 10 mg entnommen werden.

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

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 (12).

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 mit 40 mg oral an 4 Behandlungstagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg (7).

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

Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher 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 3Packungen à 100 Tabletten entnommen werden (260 Tabletten pro Jahr/100 Tabletten pro Packung = 2,60 Packungen pro Jahr).

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

Zyklus 1: Carfilzomib wird an den Tagen 1 und 2 mit 20 mg/m² dosiert. Bei 1,8 m² KOF werden 36 mg pro Gabe benötigt. Die Dosis von 72 mg für beide Gaben kann aus zwei 30 mg und zwei 10 mg Packungen Carfilzomib entnommen werden. Die weiteren vier Gaben im ersten Zyklus erfolgen mit 56 mg/m², bei 1,8 m² KOF also 100,8 mg pro Gabe. Eine Gabe mit 100,8 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für die vier Gaben insgesamt 4 Packungen zu je 60 mg, 4 Packungen zu je 30 mg und 8 Packungen zu je 10 mg (17).

Ab Zyklus 2: Carfilzomib wird an 6 Tagen pro Zyklus mit 56 mg/m², bei 1,8 m² KOF also 100,8 mg pro Gabe dosiert. Eine Gabe mit 100,8 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden.

Insgesamt werden im ersten Behandlungsjahr 7.732,8 mg verbraucht.

In allen Folgejahren wiederholt sich Zyklus 2 kontinuierlich. Carfilzomib wird an 6 Tagen pro Zyklus mit 56 mg/m², bei 1,8 m² KOF also 100,8 mg pro Gabe dosiert. Eine Gabe mit 100,8 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für 78 Gaben und somit 7.862,4 mg Wirkstoff insgesamt 78 Packungen zu je 60 mg, 78 Packungen zu je 30 mg und 156 Packungen zu je 10 mg.

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

Dexamethason

Dexamethason wird mit 40 mg oral an 4 Behandlungstagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg (7).

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

Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher 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).

Doxorubicin als Monotherapie

Doxorubicin

Doxorubicin wird mit 75 mg/m² KOF dosiert. Also ergeben sich bei 1,8 m² KOF pro Gabe 135 mg Verbrauch. Bei 17,33 Gaben sind das in einem Jahr 2.339,55 mg im Durchschnitt (9).

Die DDD von Doxorubicin wurde vom DIMDI mit 5 mg festgelegt.

Der Vebrauch pro Gabe kann aus 3 Packungen mit der Wirkstärke 50 mg entnommen werden. Insgesamt werden somit 54 Packungen pro Jahr verbraucht.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ixazomib

Ixazomib wird an den Tagen 1, 8 und 15 mit 4 mg oral dosiert. Bei insgesamt 39 Gaben pro Jahr ergeben sich 156 mg Verbrauch. Die Tabletten für die 39 Gaben in 13 Zyklen können aus 13 Packungen entnommen werden (18).

Die DDD von Ixazomib wurde vom DIMDI noch nicht festgelegt. Bei einem Verbrauch von 12 mg in einem 28-Tage-Zyklus ist davon auszugehen, dass die DDD auf 0,43 mg festgelegt wird.

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 (12).

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 mit 40 mg oral an 4 Behandlungstagen pro Zyklus dosiert. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 mg (7).

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

Dexamethason steht in einer Wirkstärke von 8 mg auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Daher 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).

Best Supportive Care

Patientenindividuell unterschiedlich.

Zudem wird davon ausgegangen, dass einmal täglich eine BSC-Leistung im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b SGB V anfällt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
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®, 4 mg, 100 Stück)	79,21	77,44
Lenalidomid (Revlimid®, 25 mg, 21 Stück)	7.912,21	7.459,15

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**
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
Carfilzomib (Kyprolis®, 60 mg, N1, 1 Stück)	1.264,32	1193,16
Carfilzomib (Kyprolis®, 30 mg, N1, 1 Stück)	637,65	601,18
Carfilzomib (Kyprolis®, 10 mg, N1, 1 Stück)	219,86	206,52
Panobinostat (Farydak®, 20 mg, N1, 6 Stück)	4.656,08	4.391,67
Pomalidomid (Imnovid®, 4 mg, 21 Stück)	9.647,20	9.095,05
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®, 1 mg, N1, 1 Stück)	24,42	21,31
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®, 2 mg, N1, 1 Stück)	38,87	34,74
Doxorubicin (Doxorubicin Accord®, 50 mg, N1, 1 Stück	150,93	149,16
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
Prednison (Prednison acis®, 20 mg, N3, 100 Stück)	28,95	25,82
Melphalan (Alkeran®, 2 mg, 50 Stück)	162,70	86,31

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
Cyclophosphamid (Endoxan®, 1 g, N2, 6 Stück)	123,64	115,63
Ixazomib (Ninlaro®, 4 mg, N2, 3 Stück)	9985,49	9.416,72
BSC	Tagessatz vollständige SAPV: 225,00€ [a]	225,00
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SAPV: spezialisierte ambulante Palliativversorgung [a] Quelle: Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, 2017 (20)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab als Monotherapie

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (5).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 543,26 € (21). 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.

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 2.121,40 € (21). 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe der zVT werden basierend auf den Preisen der Lauer-Taxe berechnet (21). 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% 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.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Pomalidomid

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

4 mg (21 Stück): 9.647,20 € – 550,38 € – 1,77 € = 9.095,05 €

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 als Monotherapie

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade®) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP 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 €

Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade®) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP 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 AVP 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 €

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade®) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP 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 €

Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison

Cyclophosphamid

Die Kosten für Cyclophosphamid (Endoxan®) 1 g ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

1 g (6 Stück): 123,64 € – 6,24 € – 1,77 € = 115,63 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison acis®) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 10% sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

20 mg (100 Stück): 28,95 € –1,36 € – 1,77 € = 25,82 €

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): 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 €

Melphalan in Kombination mit Prednison

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% zzgl. 66,22 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

2 mg (50 Stück): 162,70 € – 8,40 € – 66,22 € – 1,77 € = 86,31 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison acis®) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 10% sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

20 mg (100 Stück): 28,95 € –1,36 € – 1,77 € = 25,82 €

Vincristin als Monotherapie

Vincristin

Die Kosten für Vincristin (Vincristin TEVA®) 1 mg/ml (1 ml) ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von insgesamt 1,34 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

1 mg/ml (1 ml): 24,42 € – 1,34 € – 1,77 € = 21,31 €

Die Kosten für Vincristin (Vincristin TEVA®) 1 mg/ml (2 ml) ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von insgesamt 2,36 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

1 mg/ml (2 ml): 38,87 € – 2,36 € – 1,77 € = 34,74 €

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Panobinostat

Die Kosten für Panobinostat (Farydak®) 20 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

20 mg (6 Stück): 4656,08 € – 262,64 € – 1,77 € = 4.391,67 €

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade®) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP 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 €

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab

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

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

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

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 AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7% sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

25 mg (21 Tabletten): 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 €

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib

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

60 mg (1 Stück): 1264,32 € – 69,39 € – 1,77 € = 1193,16 €

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

30 mg (1 Stück): 637,65 € – 34,70 € – 1,77 € = 601,18 €

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

10 mg (1 Stück): 219,86 € – 11,57 € – 1,77 € = 206,52 €

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): 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 €

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

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

60 mg (1 Stück): 1264,32 € – 69,39 € – 1,77 € = 1193,16 €

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

30 mg (1 Stück): 637,65 € – 34,70 € – 1,77 € = 601,18 €

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

10 mg (1 Stück): 219,86 € – 11,57 € – 1,77 € = 206,52 €

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 €

Doxorubicin als Monotherapie

Doxorubicin

Die Kosten für Doxorubicin (Doxorubicin Accord®) 2 mg/ml (50 mg) ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

50 mg (1 Stück): 150,93 € – 1,77 € = 149,16 €

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ixazomib

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

4 mg (3 Stück): 9.985,49 € – 567,00 € – 1,77 € = 9.416,72 €

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): 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 €

Best Supportive Care

Patientenindividuell unterschiedlich.

Zudem wird von Kosten aus der Spezialisierten ambulanten Palliativversorgung ausgegangen. Da die SAPV-Vergütung in Deutschland regional, individuell zwischen Krankenkassen und den Palliativ-Care-Teams (PCT) geregelt ist, können nur die öffentlich zugänglichen Musterverträge zu Bezifferung der Kosten herangezogen werden. Beispielhaft wurde der Tagessatz der vollständigen SAPV gemäß § 37b SGB V mit 225,00 € der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein angesetzt. Dieser Tagessatz umfasst die vollständige ärztliche und pflegerische Versorgung sowie Beratungs- und Koordinationsleistungen, Hausbesuche, 24-Stunden-Rufbereitschaft, Evaluation und Dokumentation sowie sämtliche Leistungen des in § 5 Abs. 3 der SAPV-Richtlinie des G-BA aufgeführten Leistungskataloges (20).

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 3-20 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 3-20: 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 als Monotherapie				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib als Monotherapie				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32

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 rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	8
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison				
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	18
Prednison		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Melphalan in Kombination mit Prednison				
Melphalan	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Prednison		-	-	-
Vincristin als Monotherapie				
Vincristin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	52
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2 bis 4	48

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**
Dexamethason	Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 2 bis 4 Folgejahre: 2	Erstes Behandlungsjahr: 30 Folgejahre: 26
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 4 bis 6 Folgejahre: 4	Erstes Behandlungsjahr: 76 Folgejahre: 52
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 6 Folgejahre: 6	Erstes Behandlungsjahr: 78 Folgejahre: 78
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**
Doxorubicin als Monotherapie				
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	18
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Best Supportive Care				
Individuell verschieden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	0 bis 365	Individuell verschieden	Individuell verschieden

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.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 (22), 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 (23).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab als Monotherapie

Die für eine Therapie mit Daratumumab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen, sowie der aktuellen Hilfstaxe entnommen (5, 22).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Pomalidomid

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

Dexamethason

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

Bortezomib als Monotherapie

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (8, 22).

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 (8, 22).

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 (9, 22).

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (8, 22).

Dexamethason

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

Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison

Cyclophosphamid

Durch die Applikation von Cyclophosphamid ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (10, 22).

Prednison

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Melphalan in Kombination mit Prednison

Melphalan

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

Prednison

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

Vincristin als Monotherapie

Vincristin

Durch die Applikation von Vincristin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (14, 22).

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Panobinostat

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

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (14, 22).

Dexamethason

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

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 (16, 22).

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib

Durch die Applikation von Carfilzomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (17, 22).

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

Durch die Applikation von Carfilzomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (17, 22).

Dexamethason

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

Doxorubicin als Monotherapie

Doxorubicin

Durch die Applikation von Doxorubicin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (9, 22).

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ixazomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Best Supportive Care

Patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: 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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 3-22 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (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 3-22: 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 Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-gruppe insgesamt in Euro:** **2.482 - 3.598 Patienten**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab als Monotherapie				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 23 x 71,00 € = 1.633,00 € Folgejahre: 13 x 71,00 € = 923,00 €	Erstes Behandlungsjahr: 4.053.106,00 € bis 5.875.534,00 € Folgejahre: 2.290.886,00 € bis 3.320.954,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib als Monotherapie				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €	6.433.344,00 € bis 9.326.016,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-gruppe insgesamt in Euro:** **2.482 - 3.598 Patienten**
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €	6.433.344,00 € bis 9.326.016,00 €
Dexamethason		-	-	-
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison				
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458 €	3.618.756,00 € bis 5.245.884,00 €
Prednison		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-gruppe insgesamt in Euro:** **2.482 - 3.598 Patienten**
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Melphalan in Kombination mit Prednison				
Melphalan	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Prednison		-	-	-
Vincristin als Monotherapie				
Vincristin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	52 x 81,00 € = 4.212,00 €	10.454.184,00 € bis 15.154.776,00 €
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	48 x 81,00 € = 3.888,00 €	9.650.016,00 € bis 13.989.024,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-gruppe insgesamt in Euro:** **2.482 - 3.598 Patienten**
Dexamethason	Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 30 x 71,00 € = 2.130 € Folgejahre: 26 x 71,00 € = 1.846 €	Erstes Behandlungsjahr: 5.286.660,00 € bis 7.663.740,00 € Folgejahre: 4.581.772,00 € bis 6.641.908,00 €
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 76 x 81,00 € = 6.156 € Folgejahre: 52 x 81,00 € = 4.212 €	Erstes Behandlungsjahr: 15.279.192,00 € bis 22.149.288,00 € Folgejahre: 10.454.184,00 € bis 15.154.776,00 €
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 78 x 81,00 € = 6.318 € Folgejahre: 78 x 81,00 € = 6.318 €	Erstes Behandlungsjahr: 15.681.276,00 € bis 22.732.164,00 € Folgejahre: 15.681.276,00 € bis 22.732.164,00 €
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-gruppe insgesamt in Euro:** **2.482 - 3.598 Patienten**
Doxorubicin als Monotherapie				
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458 €	3.618.756,00 € bis 5.245.884,00 €
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	-	-	-
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Best Supportive Care				
Individuell verschieden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Individuell verschieden	Individuell verschieden	Individuell verschieden

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.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; peg. lip.: pegylated liposomes

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (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]** **2.482 - 3.598 Patienten**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab als Monotherapie			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 138.120,75 € Folgejahre: 78.068,25 €	Erstes Behandlungsjahr: 342.815.701,50 € bis 496.958.458,50 € Folgejahre: 193.765.396,50 € bis 280.889.563,50 €
+ Zusatzkosten		Erstes Behandlungsjahr: 1.633,00 € Folgejahre: 923,00 €	Erstes Behandlungsjahr: 4.053.106,00 € bis 5.875.534,00 € Folgejahre: 2.290.886,00 € bis 3.320.954,00 €
= Gesamtkosten		Erstes Behandlungsjahr: 139.753,75 € Folgejahre: 78.991,25 €	Erstes Behandlungsjahr: 346.868.807,50 € bis 502.833.992,50 € Folgejahre: 196.056.282,50 € bis 284.210.517,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-	118.235,65 €	293.460.883,30 € bis 425.411.868,70 €
+ Dexamethason		363,90 €	903.199,80 € bis 1.309.312,20 €
+ Zusatzkosten		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]** **2.482 - 3.598 Patienten**
= Gesamtkosten	Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	118.599,55 €	294.364.083,10 € bis 426.721.180,90 €
Bortezomib als Monotherapie			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	48.522,88 €	120.433.788,16 € bis 174.585.322,24 €
+ Zusatzkosten		2.592,00 €	6.433.344,00 € bis 9.326.016,00 €
= Gesamtkosten		51.114,88 €	126.867.132,16 € bis 183.911.338,24 €
Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	48.522,88 €	120.433.788,16 € bis 174.585.322,24 €
+ Dexamethason		309,76 €	768.824,32 € bis 1.114.516,48 €
+ Zusatzkosten		2.592,00 €	6.433.344,00 € bis 9.326.016,00 €
= Gesamtkosten		51.424,64 €	127.635.956,48 € bis 185.025.854,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]** **2.482 - 3.598 Patienten**
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison			
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	693,78 €	1.721.961,96 € bis 2.496.220,44 €
+ Prednison		129,10 €	320.426,20 € bis 464.501,80 €
+ Zusatzkosten		1.458 €	3.618.756,00 € bis 5.245.884,00 €
= Gesamtkosten		2.280,88 €	5.661.144,16 € bis 8.206.606,24 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	96.968,95 €	240.676.933,90 € bis 348.894.282,10 €
+ Dexamethason		363,90 €	903.199,80 € bis 1.309.312,20 €
+ Zusatzkosten		-	-
= Gesamtkosten		97.332,85 €	241.580.133,70 € bis 350.203.594,30 €
Melphalan in Kombination mit Prednison			
Melphalan	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	863,10 €	2.142.214,20 € bis 3.105.433,80 €
+ Prednison		103,28 €	256.340,96 € bis 371.601,44 €
+ Zusatzkosten		-	-
= Gesamtkosten		966,38 €	2.398.555,16 € bis 3.477.035,24 €
Vincristin als Monotherapie			
Vincristin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator	2.914,60 €	7.234.037,20 € bis 10.486.730,80 €
+ Zusatzkosten		4.212,00 €	10.454.184,00 € bis 15.154.776,00 €
= Gesamtkosten		7.126,60 €	17.688.221,20 € bis 25.641.506,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]** **2.482 - 3.598 Patienten**
	behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.		
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Panobinostat	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	70.266,72 €	174.401.999,04 € bis 252.819.658,56 €
+ Bortezomib		72.784,32 €	180.650.682,24 € bis 261.877.983,36 €
+ Dexamethason		464,64 €	1.153.236,48 € bis 1.671.774,72 €
+ Zusatzkosten		3.888,00 €	9.650.016,00 € bis 13.989.024,00 €
= Gesamtkosten		147.403,68 €	365.855.933,76 € bis 530.358.440,64 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 77.271,90 € Folgejahre: 66.968,98 €	Erstes Behandlungsjahr: 191.788.855,80 € bis 278.024.296,20 € Folgejahre: 166.217.008,36 € bis 240.954.390,04 €
+ Lenalidomid		96.968,95 €	240.676.933,90 € bis 348.894.282,10 €
+ Dexamethason		Erstes Behandlungsjahr: 474,92 € Folgejahre: 397,48 €	Erstes Behandlungsjahr: 1.178.751,44 € bis 1.708.762,16 € Folgejahre: 986.545,36 € bis 1.430.133,04 €
+ Zusatzkosten		Erstes Behandlungsjahr: 2.130 € Folgejahre: 1.846 €	Erstes Behandlungsjahr: 5.286.660,00 € bis 7.663.740,00 € Folgejahre: 4.581.772,00 € bis 6.641.908,00 €
= Gesamtkosten		Erstes Behandlungsjahr: 176.845,77 € Folgejahre: 166.181,41 €	Erstes Behandlungsjahr: 438.931.201,14 € bis 636.291.080,46 € Folgejahre: 412.462.259,62 € bis 597.920.713,18 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]** **2.482 - 3.598 Patienten**
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 76.668,66 € Folgejahre: 52.740,12 €	Erstes Behandlungsjahr: 190.291.611,14 € bis 275.853.834,36 € Folgejahre: 130.900.967,91 € bis 189.758.937,37 €
+ Lenalidomid		96.968,95 €	240.676.933,90 € bis 348.894.282,10 €
+ Dexamethason		363,90 €	903.199,80 € bis 1.309.312,20 €
+ Zusatzkosten		Erstes Behandlungsjahr: 6.156 € Folgejahre: 4.212 €	Erstes Behandlungsjahr: 15.279.192,00 € bis 22.149.288,00 € Folgejahre: 10.454.184,00 € bis 15.154.776,00 €
= Gesamtkosten		Erstes Behandlungsjahr: 180.157,51 € Folgejahre: 154.284,97 €	Erstes Behandlungsjahr: 447.150.936,84 € bis 648.206.716,66 € Folgejahre: 382.935.285,61 € bis 555.117.307,67 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erstes Behandlungsjahr: 169.377,16 € Folgejahre: 172.176,52 €	Erstes Behandlungsjahr: 420.394.100,20 € bis 609.419.005,85 € Folgejahre: 427.342.126,11 € bis 619.491.124,00 €
+ Dexamethason		464,64 €	1.153.236,48 € bis 1.671.774,72 €
+ Zusatzkosten		Erstes Behandlungsjahr: 6.318 € Folgejahre: 6.318 €	Erstes Behandlungsjahr: 15.681.276,00 € bis 22.732.164,00 € Folgejahre: 15.681.276,00 € bis 22.732.164,00 €
= Gesamtkosten		Erstes Behandlungsjahr: 176.159,80 € Folgejahre: 178.959,16 €	Erstes Behandlungsjahr: 437.228.612,68 € bis 633.822.944,57 € Folgejahre: 444.176.638,59 € bis 643.895.062,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]** **2.482 - 3.598 Patienten**
Doxorubicin als Monotherapie			
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	8.054,64 €	19.991.616,48 € bis 28.980.594,72 €
+ Zusatzkosten		1.458 €	3.618.756,00 € bis 5.245.884,00 €
= Gesamtkosten		9.512,64 €	23.610.372,48 € bis 34.226.478,72 €
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Ixazomib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	122.417,36 €	303.839.887,52 € bis 440.457.661,28 €
+ Lenalidomid		96.968,95 €	240.676.933,90 € bis 348.894.282,10 €
+ Dexamethason		363,90 €	903.199,80 € bis 1.309.312,20 €
+ Zusatzkosten		-	-
= Gesamtkosten		219.750,21 €	545.420.021,22 € bis 790.661.255,58 €
Best Supportive Care			
Individuell verschieden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Individuell verschieden	Individuell verschieden
SAPV		82.125 €	203.834.250,00 € bis 295.485.750,00 €
+ Zusatzkosten		Individuell verschieden	Individuell verschieden
= Gesamtkosten		Individuell verschieden + 82.125 €	Individuell verschieden + 203.834.250,00 € bis 295.485.750,00 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; peg. lip.: pegylated liposomes

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab als Monotherapie

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 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die 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 139.753,75 € im ersten Behandlungsjahr und 78.991,25 € in allen Folgejahren. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 346.868.807,50 € bis 502.833.992,50 € im ersten Behandlungsjahr und 196.056.282,50 € bis 284.210.517,50 € in allen Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Pomalidomid

Für 13 Behandlungszyklen werden 13 Packungen Pomalidomid in der Wirkstärke 4 mg pro Jahr benötigt.

Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 9.095,05 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 118.235,65 €.

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 €.

Zusatzkosten

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

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 118.599,55 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 294.364.083,10 € bis 426.721.180,90 €.

Bortezomib als Monotherapie

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 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Bortezomib 2.592 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 51.114,88 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 126.867.132,16 € bis 183.911.338,24 €.

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 €.

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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 €.

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

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Bortezomib 2.592 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 51.424,64 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 127.635.956,48 € bis 185.025.854,72 €.

Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison

Cyclophosphamid

Pro Gabe sind 2 Durchstechflaschen Cyclophosphamid nötig. Insgesamt werden pro Jahr 36 Durchstechflaschen verbraucht. Cyclophosphamid (Endoxan®) 1 g, 6 Stück ist auf dem deutschen Markt verfügbar. Daher werden 6 Packungen zu je 6 Durchstechflaschen hiervon benötigt.

Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 115,63 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 693,78 €.

Prednison

Für den Gesamtverbrauch pro Patient pro Jahr von 9.704,80 mg werden 5 Packungen Prednison in der Wirkstärke 20 mg zu je 100 Stück benötigt.

Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 25,82 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 129,10 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Cyclophosphamid 1.458 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 2.280,88 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 5.661.144,16 € bis 8.206.606,24 €.

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 €.

Zusatzkosten

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

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 97.332,85 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 241.580.133,70 € bis 350.203.594,30 €.

Melphalan in Kombination mit Prednison

Melphalan

Melphalan steht in einer Wirkstärke von 2 mg in einer Packungsgröße mit 50 Tabletten zur Verfügung. Pro Gabe werden 9 Tabletten benötigt. Bei 52 Gaben pro Jahr werden 468 Tabletten verbraucht, die aus insgesamt 10 Packungen entnommen werden können.

Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 86,31 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 863,10 €.

Prednison

Für den Gesamtverbrauch pro Patient pro Jahr von 7.280 mg werden 4 Packungen Prednison in der Wirkstärke 20 mg zu je 100 Stück benötigt.

Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 25,82 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 103,28 €.

Zusatzkosten

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

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 966,38 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 2.398.555,16 € bis 3.477.035,24 €.

Vincristin als Monotherapie

Vincristin

Vincristin steht unter anderem in den Wirkstärken 1 mg und 2 mg zur Verfügung. Für eine Gabe wird jeweils eine der jeweils genannten Packungen benötigt. Insgesamt beträgt der Verbrauch pro Jahr bei 52 Gaben somit 52 Packungen von jeder genannten Wirkstärke.

Pro Packung der Wirkstärke 1 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 21,31 € an.

Pro Packung der Wirkstärke 2 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 34,74 € an.

Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 2.914,60 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Vincristin 4.212 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 7.126,60 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 17.688.221,20 € bis 25.641.506,80 €.

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Panobinostat

Panobinostat steht in einer Wirkstärke von 20 mg in einer Packung mit 6 Tabletten zur Verfügung. Somit werden für 16 Zyklen insgesamt 16 Packungen verbraucht.

Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 4.391,67 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 70.266,72 €.

Bortezomib

Bei 48 Gaben pro Jahr werden 48 Packungen Bortezomib benötigt.

Pro Packung mit 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.516,34 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 72.784,32 €.

Dexamethason

Die Wirkstoffmenge 1.280 mg für die ersten 8 Zyklen kann aus 4 Packungen entnommen werden. Die Wirkstoffmenge für die Zyklen 9 bis 16 kann aus 2 Packungen entnommen werden. Insgesamt werden 6 Packungen Dexamethason der Wirkstärke 4 mg verbraucht.

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 6 x 77,44 € = 464,64 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Bortezomib 3.888 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 147.403,68 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 365.855.933,76 € bis 530.358.440,64 €.

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 mg / 525 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.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib

Zyklus 1: Carfilzomib wird an den Tagen 1 und 2 mit 20 mg/m² dosiert. Bei 1,8 m² KOF werden 36 mg pro Gabe benötigt. Die Dosis von 72 mg für beide Gaben kann aus zwei 30 mg und zwei 10 mg Packungen Carfilzomib entnommen werden. Die weiteren vier Gaben im ersten Zyklus erfolgen mit 27 mg/m², bei 1,8 m² also 48,6 mg pro Gabe. Eine Gabe mit 48,6 mg kann durch eine 30 mg und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für die vier Gaben insgesamt 4 Packungen zu je 30 mg und 8 Packungen zu je 10 mg.

Zyklus 2 bis 12: Carfilzomib wird an 6 Tagen pro Zyklus zu je 48,6 mg (1,8 m² x 27 mg/m²) gegeben. Eine Gabe mit 48,6 mg kann durch eine 30 mg und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Insgesamt werden also für 11 Zyklen 66 Packungen zu je 30 mg verbraucht und 132 Packungen zu je 10 mg.

Zyklus 13: Ab Zyklus 13 werden 4 Gaben pro Zyklus zu je 48,6 mg (1,8 m² x 27 mg/m²) verabreicht. Eine Gabe mit 48,6 mg kann durch eine 30 mg und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Somit werden in Zyklus 13 noch 4 Packungen zu je 30 mg und 8 Packungen zu je 10 mg verbraucht.

In allen Folgejahren wiederholt sich Zyklus 13 kontinuierlich. Bei insgesamt 13 Zyklen ergeben sich somit 2.527,20 mg Wirkstoff als Jahresdurchschnittsverbrauch. Der Verbrauch kann aus 52 Packungen zu je 30 mg und 104 Packungen zu je 10 mg entnommen werden.

Pro 10 mg-Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 206,52 € an.

Pro 30 mg-Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 601,18 € an.

Pro 60 mg-Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1193,16 € an.

Insgesamt werden im ersten Behandlungsjahr 150 Packungen zu je 10 mg und 76 Packungen zu je 30 mg benötigt. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr von 76.668,66 €.

In den Folgejahren entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 52.740,12 €.

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 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carfilzomib im ersten Behandlungsjahr 6.156 € und in allen Folgejahren 4.212 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 180.157,51 € im ersten Behandlungsjahr und 154.284,97 € in allen Folgejahren. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 447.150.936,84 € bis 648.206.716,66 € im ersten Behandlungsjahr und 382.935.285,61 € bis 555.117.307,67 € in allen Folgejahren.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

Zyklus 1: Carfilzomib wird an den Tagen 1 und 2 mit 20 mg/m² dosiert. Bei 1,8 m² KOF werden 36 mg pro Gabe benötigt. Die Dosis von 72 mg für beide Gaben kann aus zwei 30 mg und zwei 10 mg Packungen Carfilzomib entnommen werden. Die weiteren vier Gaben im ersten Zyklus erfolgen mit 56 mg/m², bei 1,8 m² KOF also 100,8 mg pro Gabe. Eine Gabe mit 100,8 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für die vier Gaben insgesamt 4 Packungen zu je 60 mg, 4 Packungen zu je 30 mg und 8 Packungen zu je 10 mg.

Ab Zyklus 2: Carfilzomib wird an 6 Tagen pro Zyklus mit 56 mg/m², bei 1,8 m² KOF also 100,8 mg pro Gabe dosiert. Eine Gabe mit 100,8 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden.

Insgesamt werden im ersten Behandlungsjahr 7.732,8 mg verbraucht.

In allen Folgejahren wiederholt sich Zyklus 2 kontinuierlich. Carfilzomib wird an 6 Tagen pro Zyklus mit 56 mg/m², bei 1,8 m² KOF also 100,8 mg pro Gabe dosiert. Eine Gabe mit 100,8 mg kann durch eine 60 mg Packung, eine 30 mg Packung und 2 x 10 mg Packungen gedeckt werden. Hieraus ergeben sich für 78 Gaben und somit 7.862,4 mg Wirkstoff insgesamt 78 Packungen zu je 60 mg, 78 Packungen zu je 30 mg und 156 Packungen zu je 10 mg.

Pro 10 mg-Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 206,52 € an.

Pro 30 mg-Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 601,18 € an.

Pro 60 mg-Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1193,16 € an.

Insgesamt werden im ersten Behandlungsjahr 154 10 mg-Packungen, 78 30 mg-Packungen und 76 60 mg-Packungen benötigt. Daraus ergeben sich 169.377,16 € Jahrestherapiekosten.

In allen Folgejahren entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 172.176,52 €.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason werden 6 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 6 x 77,44 € = 464,64 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carfilzomib 6.318 € im ersten Therapiejahr sowie in allen Folgejahren an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 176.159,80 € im ersten Behandlungsjahr und 178.959,16 € in allen Folgejahren. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 437.228.612,68 € bis 633.822.944,57 € im ersten Behandlungsjahr und 444.176.638,59 € bis 643.895.062,72 € in allen Folgejahren.

Doxorubicin als Monotherapie

Doxorubicin

Der Verbrauch pro Gabe von 135 mg kann aus 3 Packungen zu je 50 mg entnommen werden. Insgesamt werden somit 54 Packungen pro Jahr verbraucht.

Pro Packung Doxorubicin Accord 50 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 149,16 € an.

Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 8.054,64 €.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Doxorubicin 1.458 € an.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 9.512,64 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 23.610.372,48 € bis 34.226.478,72 €.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ixazomib

Ixazomib wird in einer Dosierung von 4mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8 und 15 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 3 Tabletten zu je 4 mg enthält insgesamt 12 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 12 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 9.416,72 € an In einem Jahr werden 156 mg / 12 mg = 13 Packungen verbraucht. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 122.417,36 €

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 €.

Zusatzkosten

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

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 219.750,21 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 545.420.021,22 € bis 790.661.255,58 €.

Best Supportive Care

Patientenindividuell unterschiedlich.

Zudem wird von Kosten für die SAPV ausgegangen. Die Behandlung mit BSC-Leistungen erfolgt patientenindividuell, daher wird beispielhaft die Tagespauschale für die vollständige spezialisierte ambulante Palliativversorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein in Höhe von 225,00 € angesetzt. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 82.125 €. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich hieraus 203.834.250,00 € bis 295.485.750,00 € für SAPV.

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 Versorgunganteil

Die Zielpopulation von Daratumumab als Monotherapie sind erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

In diesem Anwendungsgebiet wurde eine Zielpopulation von ca. 2.482 bis 3.598 Patienten ermittelt. Weitere in diesem Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel stehen neben Daratumumab als Therapieoption zur Verfügung. Patienten mit einem Multiplen Myelom erhalten ab der dritten Therapielinie eine individuelle Therapie, die in Abhängigkeit des klinischen Zustandes, der Patientenpräferenz und vorherigen Therapien vom Arzt bestimmt wird. Unklar ist bei welchen Patienten in welcher Linie eine Daratumumab Monotherapie im Vergleich zu den anderen zugelassenen Therapieoptionen vom behandelnden Arzt als optimale patientenindividuelle Therapie angesehen wird. Unklar ist wie die seit kurzem zugelassenen Therapien und die in Kürze zur Zulassung kommenden Therapien die Therapielandschaft und Leitlinien verändern und welchen Einfluss sie auf den Anteil an der Versorgung mit der Daratumumab Monotherapie haben werden. Weiterhin wird die Einschätzung des Versorgunganteils erschwert, da mit der Zulassungserweiterung von Daratumumab Kombinationstherapien in früheren Therapielinien, sehr viele Patienten schon früh im Therapieverlauf eine Daratumumab Kombinationstherapie erhalten werden.

Dieser Effekt wird in naher Zukunft noch weiter verstärkt, da weiter Zulassungserweiterungen in noch früheren Therapielinien von Daratumumab Kombinationstherapien zu erwarten sind. Unklar ist ob eine erneute Therapie mit Daratumumab wirksam ist, da bislang keine Untersuchungen dazu vorhanden sind. Dies wird dazu führen, dass eine Daratumumab Monotherapie erst in einer sehr späten Therapielinie eingesetzte wird. Mittelfristig wird daher der überwiegende Anteil der Patienten Daratumumab Kombinationstherapien in einer frühen Therapielinie erhalten und die Daratumumab Monotherapie, wenn überhaupt, wird erst in einer sehr späten Therapielinie in Betracht kommen. Zusammengefasst ist daher davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil mit der Daratumumab Monotherapie deutlich kleiner ist als die Zielpopulation. Jedoch wäre eine Schätzung eines möglichen Versorgunganteils aufgrund der verschiedenen Faktoren mit sehr hohen Unsicherheit behaftet.

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 infusionsbedingte 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 Therapieabbrüche

Die Rate an Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Phase-II-Studien SIRIUS liegt bei 4,7% (Modul 4B Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüche in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Versorgungkontext 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. Eine Therapie mit Daratumumab entspricht der Patientenpräferenz, da es durch die Therapiekombination mit Daratumumab zu einer zusätzlichen Verlängerung der Lebenserwartung (Gesamtüberleben: HR=0,23; 95%-KI: [0,10; 0,55]; p<0,001 SIRIUS vs. IMF Deutschland) im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie kommt.

Ein anderer wichtiger Wunsch der Patienten ist, dass die Therapie weitere Behandlungsoptionen im Verlauf der Erkrankung offenhält. Dieser Wunsch der Patienten wird von Daratumumab erfüllt, da es keine Einschränkungen bezüglich einer Folgetherapie nach einer Therapie mit Daratumumab gibt (24).

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

Weder liegen Zahlen zu möglichen Unverträglichkeiten, noch zum ausschließlich stationären Anteil vor. Die Unsicherheiten, wie sich der zukünftige Einsatz von Daratumumab in vorderen Linien auf den Versorgunganteil auswirkt, sind nicht zu beziffern. Aufgrund dieser hohen Unsicherheiten kann eine Änderung der Jahrestherapiekosten nicht beziffert werden.

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 der Fachinformation von Darzalex® entnommen. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Begleitmedikation sind aus der Lauer-Taxe abgeleitet, zuletzt abgefragt am 15. August 2017.

Die Kostenberechnungen beruhen auf den Annahmen der DDD und der 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 3.2.1 bis 3.2.7 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 Beratunganforderung 2014-B-019 (Datum: 30.September 2015)*. 2015.

2. Joshua DE, MacCallum S, Gibson J. *Role of alpha interferon in multiple myeloma*. Blood Reviews. 1997;11(4):191-200.

3. Khoo TL, Vangsted AJ, Joshua D, Gibson J. *Interferon-alpha in the treatment of multiple myeloma*. Current Drug Targets. 2011;12(3):437-46.

4. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. *The role of maintenance therapy in multiple myeloma*. Blood Cancer J. 2016;6(10):e485.

5. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand April 2017)*. 2017.

6. Celgene Europe Ltd. *Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln. (Stand September 2016)*. 2016.

7. Acis Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Dexamethason acis® Tabletten (4 mg/ 8mg). (Stand April 2017)*. 2017.

8. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. (Stand Januar 2016)*. 2016.

9. TEVA GmbH. *Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Mai 2016)*. 2016.

10. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation Endoxan. (Stand Januar 2015)*. 2015.

11. Rotexmedica GmbH Arzneimittel-Werk. *Fachinformation PREDNISOLON 25 mg/250 mg-ROTEXMEDICA. (Stand Juni 2015)*. 2015.

12. Celgene Europe Limited. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. (Stand Februar 2017)*. 2017.

13. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten. (Stand Januar 2017)*. 2017.

14. TEVA GmbH. *Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung. (Stand März 2016)*. 2016.

15. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Farydak® Hartkapseln. (Stand Juni 2017)*. 2017.

16. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Empliciti® 300mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Juli 2017)*. 2017.

17. Amgen Europe B. V. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Dezember 2016)*. 2016.

18. Takeda Pharma A/S. *Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. (Stand November 2016)*. 2016.

19. WIdO. *Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. (Stand: Mai 2017)*. 2017.

20. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. *Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V*. 2017.

21. Lauer-Fischer GmbH. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online* 2017 [15.08.2017]. Available from: https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx.

22. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V. *Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. §§4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung (Stand: 10/2009)*. 2009.

23. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 24.Januar 2017*. 2017.

24. Mühlbacher AC, Lincke HJ, Nubling M. *Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment*. Psycho-social Medicine. 2008;5:1-10.

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). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1 κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen, und ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom:

- als Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie einen Krankheitsprogress zeigten (in diesem Modul das gegenständliche Anwendungsgebiet).

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

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 die Monotherapie (4 Wochen-Zyklus)

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

Tabelle 3-24: Diagnostische Standarddosierungsschema für Darzalex® als Monotherapie (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.	

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 IRRs 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 IRRs Grad ≥1 aufgetreten sind. Anderenfalls ist gemäß den Anweisungen für die zweite Infusion zu verfahren. h: Stunde; IRR: Infusion-Related Reactions (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.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRRs)

Um das Risiko von Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions, IRRs) zu reduzieren, soll vor der Infusion von Darzalex® eine Prämedikation erfolgen. Bei IRRs muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von Darzalex® sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden. Zur Behandlung von IRRs 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 IRRs 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 IRRs zu reduzieren, soll allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Infusion von Darzalex® folgende Prämedikation gegeben werden:

- Kortikoid (mittellang oder lang wirksame)
- 100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, intravenös angewendet. Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des Kortikoids reduziert werden (60 mg orales oder intravenöses Methylprednisolon.
- 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 infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, soll nach der Infusion folgende Medikation gegeben werden:

Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion (beginnend am Tag nach der Infusion) soll ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden IRRs 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 IRRs wurde bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex® behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten sind während und nach der Infusion zu überwachen. Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf. Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs 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 IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex® eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex® unterbrochen werden. Bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Fortführung der Infusion soll die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden. Um das Risiko verzögerter IRRs 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 Bronchodilatatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Bei lebensbedrohlichen IRRs 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 Fachinformationen 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 IgG1kappaAntikörper, 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 IgGkappa-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 (1). Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) (2) 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 (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-aktivitäten 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 Schlüsselelemente 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 Schlüsselelemente 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 Schlüsselelemente 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

Die in Tabelle 3-26 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.

Tabelle 3-26: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Risiko	**Routine risikominimierende Maßnahmen**	**Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen**
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz bei Blutprodukttypisierung (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 Schulungsmaterialen für Blutbanken/Labore und verschreibende Ärzte beauflagt. 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 beauflagten Schulungsmaterialien wurden von der national zuständigen Arzneimitteloberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigt, einschließlich des Kommunikations-plans. Zum initialen Launch 2016 wurde die Auflage entsprechend umgesetzt; dieses beinhaltet quartalsweise Versendungen an neue potentielle Verordner sowie 2 x 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/Informatione n in den Produktinformations-texten 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		

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 (EU-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.