

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Daratumumab in Kombination mit Bortezomib,
Melphalan und Prednison für die Behandlung
erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem
Multiplen Myelom, die für eine autologe
Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (SLiM-CRAB Kriterien)	17
Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS	18
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS	18
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsrate	26
Tabelle 3-5: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2014	30
Tabelle 3-6: 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 2023 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 0,38 % bis 1,32 %	32
Tabelle 3-7: Prognose der 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2018 bis 2023 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 1,78 %	33
Tabelle 3-8: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.2.....	33
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2017.....	40
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-12: Übersicht der Erhebungszentren im Jahr 2017	43
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	75
Tabelle 3-19: 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).....	76

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78
Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus).....	89
Tabelle 3-22: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex®	90
Tabelle 3-23: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015).....	27
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015)	28
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012 je 100.000.....	29
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation von Daratumumab.....	36
Abbildung 3-5: Beobachtungszeitraum der Krankenkassendaten-Analyse	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
abzgl.	abzüglich
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-technisch-chemische Klassifikation
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CRAB	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenbeteiligung (B)
DDD	Defined Daily Dose
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
DTT	Dithiothreitol
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	List of Union Reference Dates and frequency of submission of periodic safety update reports
evtl.	eventuell
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HJ	Halbjahr
HKP	Hartkapseln
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFE	Immunfixations-Assay
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusions-bedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction)
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
M-Protein	Monoklonales Protein
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min	Minute
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
µmol	Mikromol

Abkürzung	Bedeutung
mmol	Millimol
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Normgröße
O.I.s.	Oncology Information Service
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBD	Polybuthadien
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
p. o.	per os
PP	Polypropylen
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
R-ISS	Revised-ISS
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SLiM	≥60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark (S), Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette; Li), ≥1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung (M)
SMM	Smoldering Multiple Myelom
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
s. u.	siehe unten
TAB	Tabletten
u. a.	unter anderem
VMP	Bortezomib+Melphalan+Prednison
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten

Abkürzung	Bedeutung
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.

Dieses Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet:

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird gewählt:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

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).

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nimmt die Janssen-Cilag GmbH am 06. März 2014 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2014-B-019) (2, 3). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Am 30. September 2015 informiert die Geschäftsstelle des G-BA die Janssen-Cilag GmbH über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (4) zu der gleichen Vorgangsnummer. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird dabei um zwei weitere Kombinationstherapien erweitert und lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV erfolgt am 28. Mai 2018 (Vorgangsnummer 2018-B-090) (5). Ziel des Beratungsgesprächs ist es, sich vor der Einreichung des vorliegenden Dossiers nach der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet zu erkundigen. In dem Beratungsgespräch legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV (2) Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die angeführten Informationen sind den jeweiligen Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2014-B-019 und 2018-B-090) als auch dem Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30.09.2015 entnommen (3-5).

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: September 2018. 2018.
2. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV*. Stand: Mai 2017. 2010.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019*. Datum: 06. Mai 2014. 2014.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019*. Datum: 30. September 2015. 2015.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-090*. Datum: 28. Mai 2018. 2018.

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. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (1). Die Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sind noch nicht vollständig verstanden. Ursprung des Multiplen Myeloms sind entartete Plasmazellen im Knochenmark. Ausgereifte Plasmazellen erfüllen physiologisch die wichtige Funktion des Immunsystems, Antikörper gegen Krankheitserreger und Fremdanigene zu produzieren. Vorstufen des (symptomatischen) Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und das Smoldering Multiple Myelom (SMM). Es gilt als gesichert, dass nahezu jedes Multiple Myelom aus einem (asymptomatischen) MGUS hervorgeht (2). Welche Ereignisse die maligne Transformation aus einem 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.

Klinisches Erscheinungsbild

Das Multiple Myelom kann mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen und ist bislang eine meist 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 Thrombozyten, die der Blutgerinnung dienen als auch von Erythrozyten für den Sauerstofftransport.

- Bereits der Mangel an Leukozyten (Leukopenie) führt zu einer verminderten Immunfunktion. Diese wird weiterhin dadurch geschwächt, dass die Myelomzellen selbst einen einzigen, gleichartigen aber funktionslosen Antikörper überproduzieren und gleichzeitig die Produktion normaler funktionaler Antikörper verhindern (3).
- Kommt es zu einer Verminderung der Thrombozyten (Thrombozytopenie), so steigt das Risiko für Blutungen. Bei Unterschreitung der kritischen Grenze (10.000/ μ l) nimmt insbesondere das Risiko für lebensbedrohliche Schädel-Hirn-Blutungen deutlich zu (4).
- Ein Mangel an Erythrozyten führt zu einer Anämie, die ihrerseits in einer Erschöpfung (Fatigue), Müdigkeit, Belastungsatmennot und je nach Ausprägung und Begleiterkrankung auch zu weiteren Beschwerden resultiert (5).

Auswirkungen auf das Skelettsystem

Weiterhin können Myelomzellen Auswirkungen auf den Knochenbau haben. Durch das Ausschütten von Signalmolekülen (Zytokinen) aktivieren Myelomzellen zellabbauende 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, regelrechten Löchern im Knochen (Osteolysen).
- Diese Knochenveränderungen bedingen die sehr häufig vorhandenen, teils schweren Knochenschmerzen von Myelom-Patienten.
- Die Destabilisierung der Skeletteile begünstigt Knochenbrüche, die häufig ohne eine adäquate äußere Gewalteinwirkung (pathologische Frakturen) auftreten und sodann je nach Lokalisation akut lebensbedrohlich sind bzw. zu schweren Behinderungen im Alltag mit massiver Einschränkung der Lebensqualität führen können. Dies ist insbesondere bei Frakturen im Bereich der Wirbelsäule mit Kompression des Rückenmarks oder der Rückenmarksnerven (Spinalnerven) und daraus resultierenden sensorischen und motorischen Neuropathien der Fall (6, 7).
- Die Kompression des Rückenmarks aufgrund von Wirbelkörperbrüchen ist eine relativ häufige Komplikation des Myeloms, die bis zu 20 % der Myelom-Patienten betrifft (8). Symptome umfassen Schwäche der unteren Gliedmaßen, Rückenschmerzen, schmerzhafte Irritationen von Nerven mit Ausstrahlung entlang der Ausbreitungsgebiete der Nerven bis hin zu Querschnittslähmung und doppelter Inkontinenz (9). Die Komplikationen können akut oder im Verlauf mehrerer Wochen auftreten. In jedem Fall handelt es sich bei der Rückenmarkskompression um einen absoluten medizinischen Notfall.
- Die abgebaute Knochensubstanz enthält viel gespeichertes Kalzium, das durch den Knochenabbauprozess im Körper freigesetzt wird. Bei Überschreitung der normalen Kalziumkonzentration im Blut (Hyperkalzämie) führt dies zur Beeinträchtigung der Reizleitung am Herzen, psychischen Veränderungen und Nierenschädigungen. Je nach Ausprägung können diese Symptome sehr schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein (10, 11).

Auswirkungen durch das Monoklonale Protein

Myelomzellen produzieren im Übermaß sowohl vollständige als auch unvollständige funktionslose Immunglobuline, die ihrerseits verschiedene Schädigungen im Körper auslösen können. Sie können sich beispielsweise im Herz, in der Niere sowie an den Nerven ablagern und die normale Organfunktion beeinträchtigen. In bestimmten Fällen der Ablagerung in den Organen entsteht ein eigenständiges Krankheitsbild, die AL-Amyloidose (systemische Leichtketten-Amyloidose) (12).

- Vermehrt gebildete Immunglobulin-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. Je nach Untersuchung kann eine Niereninsuffizienz bei bis zu 50 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung vorliegen, wobei 20 % eine schwere Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und etwa 10 % bereits dialysepflichtig sind. Die residuale Nierenfunktion hat Einfluss auf die Auswahl der einsetzbaren Therapeutika und deren Dosierung (13).
- In Studien zur Inzidenz einer peripheren Neuropathie konnte bei bis zu 20 % der Myelom-Patienten eine sensorische Neuropathie nachgewiesen werden (14). Diese kann durch Amyloid-Ablagerungen oder durch das Monoklonale Protein (M-Protein) ausgelöst werden.
- Auch am empfindlichen Reizleitungssystem des Herzens kann es zu Irritationen mit der Folge von Herzrhythmusstörungen kommen. Deren Ausprägung kann von einem kurzen Herzstolpern bis zum plötzlichen Herztod reichen (15).

Diagnosestellung

Das klinische Bild des Multiplen Myeloms ist heterogen und oft unspezifisch. Bis zu 75 % der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Krankheitssymptomen (16). Die häufigsten Symptome bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms sind (16):

- Knochenschmerzen inklusive pathologischer Frakturen (ca. 60 %), meist im Stammbereich
- Fatigue (ca. 40 %), meist anämiebedingt
- Hyperkalzämie: früher 10-20 %, heute nur selten führende Symptomatik
- Infektneigung (ca. 10-20 %)
- Gewichtsverlust (ca. 25 %)
- Schäumender Urin und Nierenfunktionseinschränkungen

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms erfolgt gemäß der Deutschen Onkopedia Leitlinie 2018 (16) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (17). Der Beginn einer Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der SLiM-CRAB Kriterien erfüllt ist (16).

Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (SLiM-CRAB Kriterien)

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin \geq 2,0 mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin <10,0 g/l (<6,21 mmol/l) oder \geq 2,0 g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker (SLiM)	
Knochenmarkinfiltration	Klonaler Plasmazellinhalt im Knochenmark >60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT	>1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung
Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; l: Liter; mg: Milligramm; μ mol: Mikromol; mmol; Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie.	
Quelle: Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 und IMWG 2014 (16, 17).	

In den CRAB-Kriterien werden die Parameter Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A) sowie Knochenbeteiligung (B) aufgelistet, die aussagekräftig für einen weiten Teil des oben dargestellten klinischen Erscheinungsbildes sind. Die international konsentierten Grenzwerte markieren einen Zustand, in dem bereits Myelom bedingte Endorganschäden vorliegen.

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

Das Multiple Myelom in drei prognostische Gruppen unterteilt. In der Studie ALCYONE wurden beta 2-Mikroglobulin und Albumin und somit das International Staging System (ISS) zur Stadieneinteilung verwendet (18). Im Revised-ISS (R-ISS) wird seit 2016 auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen herangezogen Tabelle 3-2 (16).

Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS

	ISS	R-ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert
Abkürzungen: dl: Deziliter; g: Gramm; ISS: Internationales Staging System (International Staging System) I: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS. Quelle: modifiziert nach Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 (16, 18).		

Welche Bedeutung bezogen auf die unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten diese Gruppen haben und welche positive Entwicklung im Überleben insbesondere auch durch die neu zugelassenen Arzneimittel erreicht werden konnte, zeigt Tabelle 3-3 (16).

Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); R-ISS: Revised-ISS. Quelle: Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 (16).			

Therapieziele

Bei einem Patienten mit einem symptomatischen Multiplen Myelom besteht das erste Behandlungsziel in der Kontrolle der Symptome sowie der Normalisierung Myelom bedingter Komplikationen. Dabei sind die individuelle Krankheits- und Lebenssituation des Patienten sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie zu berücksichtigen. Die langfristigen Therapieziele sind die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Verlängerung des Gesamtüberlebens (16).

In der Kontrolle des Verlaufs der Therapie wird das Ansprechen überprüft, d. h. es soll eine möglichst tiefe und langanhaltende Remission erreicht werden. Mit den Responsekriterien der IMWG (IMWG 2006, 2016) wird die Wirkung der Therapie über konsentrierte Grenzwerte hinsichtlich des M-Proteins, des Freien Leichtketten (Free Light Chain; FLC)-Quotienten sowie des Anteils der klonalen Plasmazellen im Knochenmark bzw. des Vorhandenseins oder der Veränderung von Weichteilmanifestationen bestimmt.

Allerdings existieren bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung eine vollständige oder auch stringente vollständige Remission erreicht wurde, noch Tumorzellen. Moderne Methoden erlauben den Nachweis dieser minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD). Während die MRD-Bestimmung noch kein Standard in der Verlaufskontrolle ist, hat sie sich als Endpunkt für die Messung der Tiefe der Remission in klinischen Studien etabliert. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der MRD-Negativität und dem progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zum Progress sowie zum Gesamtüberleben gezeigt werden (19-24).

Charakterisierung der Zielpopulation

In der ersten Therapielinie wird eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) angestrebt. Dabei ist zu prüfen, ob der Patient für die erforderliche sehr nebenwirkungsreiche Hochdosischemotherapie geeignet ist. Für die Entscheidung ist dabei das biologische Alter des Patienten sowie das Fehlen von relevanten Komorbiditäten zu berücksichtigen (16). Zur Entscheidungsfindung und Beurteilung hinsichtlich der Eignung stehen hierzu verschiedene Instrumente wie der IMWG-Frailty Index, der Revised Myeloma Comorbidity Index oder der Mayo Frailty Index zur Verfügung. Hier werden als Faktoren u. a. das Alter, die Nieren- und Lungenfunktion, der Karnofsky Performance Status oder der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status herangezogen (25).

Die für dieses Dossier zu betrachtende Zielpopulation umfasst jene Patienten, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender ASCT geeignet sind.

Bezüglich der Komorbiditäten, die zu einer Entscheidung gegen eine Stammzelltransplantation führen, ist zu unterscheiden, ob diese Myelom-bedingt oder davon unabhängig sind. Zum Beispiel kann eine Niereninsuffizienz durch die Erkrankung selbst verursacht sein und sich unter der Anti-Myelomtherapie erholen. Hier könnte man durchaus eine Hochdosistherapie in Erwägung ziehen. Ist die Nierenerkrankung jedoch unabhängig vom Myelom zu sehen, so kann die Eignung kritisch gesehen werden. Auch hier gibt es keine abschließende Liste, sondern die Entscheidung ist individuell für den einzelnen Patienten in der Zusammenschau aller Erkrankungen und deren Auswirkung auf die Gesamtgesundheit des Patienten und dessen Aktivität im alltäglichen Leben zu sehen. Ein häufig verwendeter und praktikabler Beurteilungsansatz stellt dabei die Erhebung des ECOG-Performance Status dar. So werden im klinischen Alltag zumeist Patienten, die einen ECOG-Status ≥ 2 aufweisen nicht zur Transplantation empfohlen. Das sind Menschen, die sich noch selbst versorgen können und ca. 50 % des Tages wach sind. Dies entspricht einem Karnofsky-Index von 50-60 %, definiert als Patienten, die auf Hilfe angewiesen sind und häufig medizinische Unterstützung brauchen (26).

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (16) werden für diese Patienten als Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung bisher lediglich Bortezomib oder Lenalidomid als spezifische Antimyelomtherapeutika in verschiedenen Kombination genannt:

- Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason
- Bortezomib mit Melphalan und Prednison
- Lenalidomid mit Dexamethason oder
- Bortezomib mit Lenalidomid und Dexamethason

Trotz aller Therapieerfolge der aufgeführten Kombinationen besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf, besonders für diese Patientengruppe eine signifikante Lebensverlängerung zu erreichen. Nicht zuletzt zeigt sich dies auch in der Expertenforderung, die Patienten, wenn immer möglich, in eine klinische Studie einzubinden (16).

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

Durch die Therapien, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, konnte das mediane Überleben, das bei unbehandelten Patienten nur zehn bis 15 Monate betrug, auf heute etwa sechs Jahre verbessert werden (27-29). Einen großen Beitrag hat die Einführung des Proteasominhibitors Bortezomib sowie des Immunmodulators Lenalidomid geleistet. Beide Substanzen werden heute in vielen Regimen sowohl in der Erstlinientherapie als auch der Rezidivtherapie eingesetzt.

In den letzten Jahren wurde weitere Proteasominhibitoren (Carfilzomib und Ixazomib), der Immunmodulator Pomalidomid sowie auch erstmals Antikörper (Elotuzumab und Daratumumab) in der Rezidivtherapie zugelassen. Damit haben sich viele neue Therapieoptionen ergeben, womit die Hoffnung verbunden ist, dass die Lebenserwartung von Patienten mit Multiplem Myelom weiter steigt. In der Nutzenbewertung von Daratumumab-Regimen bei vorbehandelten Patienten hat der G-BA den Zusatznutzen aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils im Vergleich zu Standardregimen mit Bortezomib bzw. Lenalidomid als beträchtlich bewertet.

Während in der Rezidivtherapie zahlreiche neue medikamentöse Therapieoptionen bestehen, wurden in den letzten zehn Jahren mit Bortezomib 2008 und den Immunmodulatoren Thalidomid 2008 und Lenalidomid 2015 drei neue Substanzen in der Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine ASCT geeignet sind, zugelassen. In dieser Therapielinie besteht wenig direkt vergleichende Evidenz und es hat sich als schwierig erwiesen gegen Bortezomib- oder Lenalidomid-basierte Therapieregime eine Verbesserung nachzuweisen.

Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Die meisten Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom sind aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht mehr für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender ASCT geeignet. Häufige Gründe, warum diese Patienten nicht mehr geeignet sind, sind Komorbiditäten und altersbedingte Gebrechlichkeit. Im Median liegt das Gesamtüberleben bei den nicht geeigneten Patienten nach Chemotherapie bei ca. drei bis sechs Jahren (30-33). Die Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung ist bei diesem Patientenkollektiv von besonderer Wichtigkeit. Je später er die Folgetherapien beanspruchen muss, desto höher ist seine Wahrscheinlichkeit sein natürliches Lebensende zu erreichen, ohne alle Therapieoptionen beansprucht haben zu müssen. Die Tiefe des Ansprechens auf die Erstlinienbehandlung korreliert mit der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs und des Gesamtüberlebens, das heißt, je tiefer das Ansprechen ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient in eine Langzeitremission kommt und dadurch von einem verlängerten Gesamtüberleben profitiert (19, 23, 34). Ein großer therapeutischer Bedarf besteht daher an neuen Therapien für nicht geeignete Patienten, die das Gesamtüberleben verlängern, indem sie durch eine effektive und zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen zu einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und so zu einer Langzeitremission führen.

Verbesserung der Lebensqualität und Symptome

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leidet die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen (16). Das Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zur Verbesserung der Lebensqualität und von Symptomen wie z. B. Schmerzen oder Fatigue (35, 36). Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung und anschließenden Stabilisierung der Lebensqualität. Ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit, ist daher ein wichtiges Therapieziel.

Verträglichkeit der Therapie

Besonders bei älteren und Patienten mit Komorbiditäten spielt die Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapieoption eine wichtige Rolle. Erstlinienbehandlungen dieser Patienten gehen mit einer Vielzahl an unerwünschten Ereignissen einher, welche die Lebensqualität reduzieren und im äußersten Fall zu Therapieabbrüchen oder irreversiblen Schäden führen können. Zumindest sollten therapielimitierende unerwünschte Ereignisse oder Langzeitschäden durch das Hinzufügen einer weiteren Wirksubstanz nicht erhöht werden, wie z. B. Polyneuropathien bedingt durch Bortezomib. Ein weiterer therapeutischer Bedarf besteht daher darin, dass eine neue wirksamere Therapieoption gleichzeitig gut verträglich und die unerwünschten Ereignisse gut behandelbar sind.

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

- Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen
- Verbesserung der Lebensqualität und Symptome
- Verträglichkeit der Therapie

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Daratumumab kann den therapeutischen Bedarf decken, da es in der Lage ist, die krankheitsverursachenden Myelomzellen durch multiple Wirkansätze zu zerstören und das Immunsystem zu stimulieren. Daratumumab ist der weltweit erste zugelassene humane monoklonale Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms, der spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist. CD38 ist ein ubiquitär vorhandenes Merkmal auf Myelomzellen, welches ungeachtet der Veränderungen durch die klonale Evolution auf allen Subklonen überexprimiert wird, weshalb Daratumumab in allen Phasen der Erkrankung wirksam ist. Gleichzeitig tragen wenige andere Körperzellen CD38 und dies zudem in einer deutlich geringeren Dichte. Die Überexpression von CD38 auf Myelomzellen ermöglicht eine sehr zielgerichtete, selektive Wirksamkeit spezifisch gegen die bösartigen Myelomzellen bei gleichzeitiger bestmöglicher Schonung anderer zellulärer Strukturen, insbesondere der Blutbildung. Auf der einen Seite hat Daratumumab auf CD38-exprimierende Myelomzellen direkte Immunwirkungen, wie zytotoxische oder -lytische Wirkungen sowie induziert es die Einleitung der Apoptose. 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 (37).

Durch die Kombination von Daratumumab mit dem bewährten und weitverbreiteten Regime aus Bortezomib, Melphalan und Prednison soll die Hinzufügung des neuen Wirkansatzes von Daratumumab zu einem tieferen und längeren Ansprechen führen und so das Gesamtüberleben verbessern. Im Idealfall ist das Ansprechen so tief und dauerhaft, dass diese Patienten nicht mehr an dem Multiplen Myelom versterben. Dabei soll die Verbesserung der Lebensqualität nicht kompromittiert werden und ein gut behandelbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil erhalten bleiben. Diese Ziele des neuen Wirkansatzes wird in der Zulassungsstudie ALCYONE untersucht, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison mit Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison verglichen wird (38).

Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Sowohl die Tiefe als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (21). Gerade für ältere und komorbide Patienten ist die Erstlinienbehandlung von großer Wichtigkeit da sie häufig die einzige Myelomtherapie ist (39). Das Ziel der Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ist es daher, ein tieferes und länger anhaltendes Ansprechen zu erreichen, um das Gesamtüberleben zu verlängern. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALCYONE zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu Bortezomib, Melphalan und Prednison zu einer bedeutsamen Verbesserung hinsichtlich der Tiefe und Dauer des Ansprechens führt. Unter Daratumumab zeigt sich nicht nur ein signifikanter Unterschied im Progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival; PFS) und eine deutlich höhere Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität erreichen, es konnte überdies bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

Verbesserung der Lebensqualität und Symptome

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leiden die überwiegende Anzahl der Patienten an Krankheitssymptomen, welche die Lebensqualität einschränken (16, 40-42). Ein therapeutischer Bedarf besteht daher zunächst in einer raschen Verbesserung der Symptome und Lebensqualität, die möglichst langfristig auf hohem Niveau stabilisiert werden sollte. Das Ziel der Behandlung mit der Kombination mit Daratumumab ist es daher, eine rasche Verbesserung und Stabilisierung der Lebensqualität zu erreichen. Ein weiteres Ziel ist es die Symptomatik, zu verbessern und das neue Auftreten bzw. die Verschlechterung von Symptomen hinauszuzögern.

Ein Vorteil zugunsten der Kombination mit Daratumumab besteht hinsichtlich des Symptoms Fatigue, der deutlich zeigt, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie es zu einer Verlängerung der Zeit mit einer niedrigen Symptomatik kommt. Die deutliche Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, die aufgrund von unmittelbar drohenden ernsthaften Symptomen oder einer drohenden Verschlechterung der Lebensqualität erfolgt, bestätigt ebenso eine Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik und stabiler Lebensqualität.

Verträglichkeit der Therapie

Die Behandlung des Multiplen Myeloms von neu diagnostizierten Patienten geht mit einer Vielzahl an unerwünschten Ereignissen einher. Bei jeder Hinzunahme einer weiteren Wirksubstanz ist es daher erstrebenswert, dass Verbesserungen hinsichtlich der Wirksamkeit nicht von einem schlechteren Nebenwirkungsprofil begleitet werden. Die Verträglichkeit der Dreifachkombination Bortezomib-Melphalan-Prednison soll daher durch die Hinzunahme von Daratumumab möglichst nicht verschlechtert werden. Die beiden Behandlungskombinationen der Studie haben unterschiedliche Sicherheitsprofile. *Unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führen*, sind in dem Studienarm mit Daratumumab jedoch statistisch signifikant niedriger, da die Patienten unter weniger peripheren sensorischen Neuropathien leiden. Für die Kombination mit Daratumumab zeigt sich ein Nebenwirkungsprofil, welches gut behandel- und kontrollierbar ist.

Gesamtschau

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Hinzunahme von Daratumumab, einem monoklonalen Antikörper mit neuem Wirkansatz, zu einer der bisherigen Standardtherapien die Deckung des therapeutischen Bedarfs ermöglicht. Das bedeutet für den Patienten die Möglichkeit auf ein verlängertes Leben sowie eine rasche Verbesserung und langfristige Stabilisierung der Lebensqualität und damit verbunden eine Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik. Daratumumab erfüllt den Bedarf des Patienten nach einer sicheren und verträglichen Therapie.

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.

An der Gesamtheit der verschiedenen Krebserkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Lungen- oder Darmkrebs gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien den Hauptanteil dar. Innerhalb dieser heterogenen und facettenreichen Krankheitsgruppe der hämatologischen Neoplasien ist das Multiple Myelom die zweithäufigste Erkrankung (43).

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

Folgende zwei Quellen, die vom 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 Jahr 2017 veröffentlicht worden und enthält Daten der Berichtsjahre 2013 und 2014 (1). Die Publikation „Bericht zum Krebsgeschehen“ ist erstmalig im November 2016 mit Daten des Berichtsjahres 2013 veröffentlicht worden und soll zukünftig alle fünf Jahre erscheinen (44). Beiden Publikationen ist gemeinsam, dass sie die Gruppe ICD-10 C90 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) auswertet. Es handelt sich um eine Obergruppe der Myelomerkrankungen- (ICD-10 C90), welche in den Berichten mit dem Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) gleichgesetzt wird. Diese Obergruppe umfasst also nicht nur das Multiple Myelom, sondern zusätzlich auch die Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (ICD-10 C90.3).

Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 und ICD-10 C90.3 an. Für das Jahr 2013 und 2014 liegen in diesen Krebsregistern 2.252 und 2.156 inzidente ICD-10 C90 Fälle vor. Dies entspricht gut einem Drittel 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 97,29 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom) (45). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden nachfolgend bundesweit 2,71 % 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 für das Berichtsjahr 2014 bei 3.550 Männern und 2.960 Frauen (1, 44). Diese Angaben decken sich im Wesentlichen mit der Datenbankabfrage auf der Internetseite des ZfKD für das aktuellste abrufbare Jahr 2013 (Männer 3.674 und Frauen 2.943) (46).

- Die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2013 mit 6.610 Patienten bzw. für das Jahr 2014 mit 6.510 Patienten berichtet. Verglichen mit den Jahren 2011 und 2012 ergibt sich eine leichte Steigerung in der Anzahl der neuerkrankten Patienten (43).
- Die standardisierte Erkrankungsrate (altersstandardisiert nach der alten Europabevölkerung) für Männer wird für das Jahr 2013 mit 6,0/100.000 Einwohner (44) und für das Jahr 2014 mit 5,7/100.000 Einwohner berichtet (1).

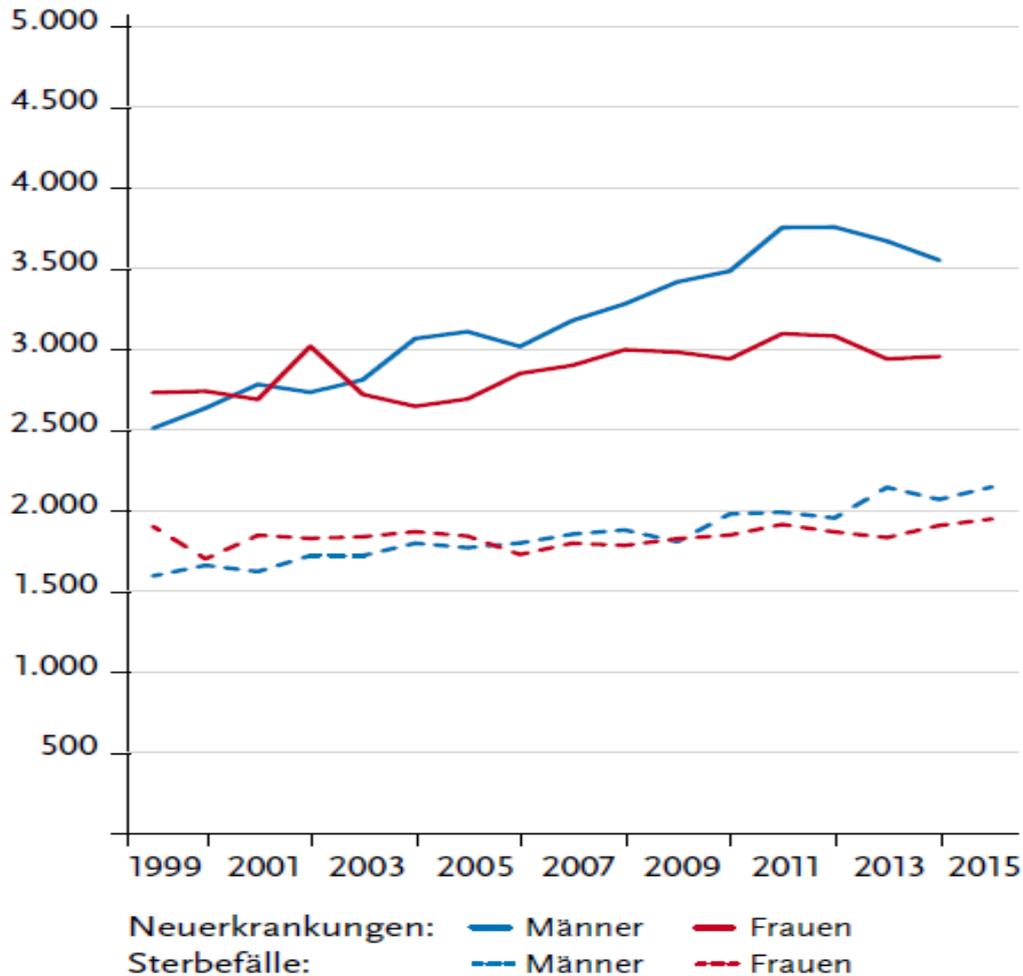
- Die standardisierte Erkrankungsrate für Frauen wird für das Jahr 2013 mit 3,9/100.000 und für das Jahr 2014 mit 3,8/100.000 Einwohner berichtet (Tabelle 3-4) (1, 44).

Für den Zeitraum von 2015 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 2018 an, bei der geschätzt wird, dass insgesamt 7.000 Personen neu an einer ICD-10 C90 Diagnose erkrankt sein werden, davon 3.900 Männer und 3.100 Frauen (1). Aufgrund des tendenziell steigenden Trends der vergangenen Jahre kann davon ausgegangen werden, dass auch in den kommenden Jahren die Zahl der Neuerkrankungen steigen wird. Ein Ansatz zur Abschätzung der Anzahl wird im Abschnitt „Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2023“ unternommen.

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsrate

2013			2014			Prognose für 2018		
Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
ICD-10 C90								
3.670	2.940	6.610	3.550	2.960	6.510	3.900	3.100	7.000
<i>Davon: ICD-10 C90.0^a</i>								
3.571	2.861	6.432	3.454	2.880	6.334	3.795	3.016	6.811
Standardisierte Erkrankungsrate (je 100.000 Personen)								
6,0	3,9	k. A.	5,7	3,8	k. A.	6,0	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. Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; k. A.: keine Angabe. Quelle: (43, 44) eigene Berechnungen.								

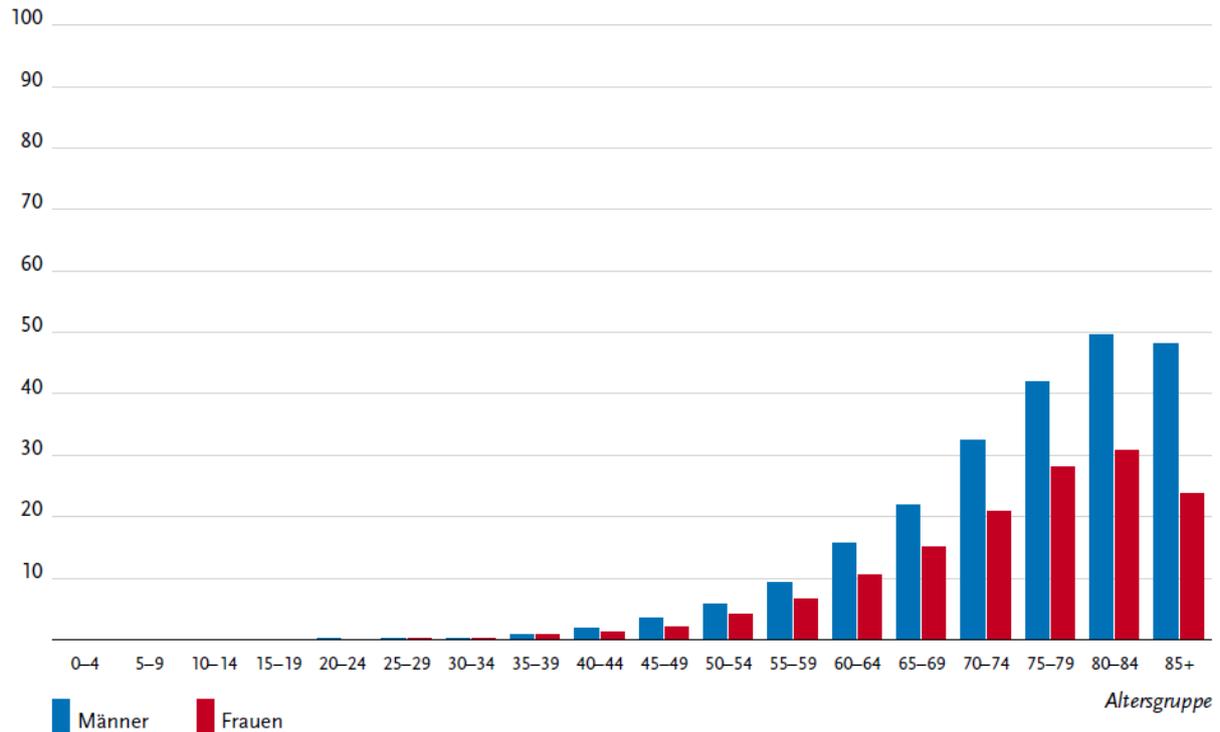
Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle zeigt eine steigende Tendenz über die Jahre seit 1999 auf (Abbildung 3-1).



Quelle: (1)

Abbildung 3-1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015)

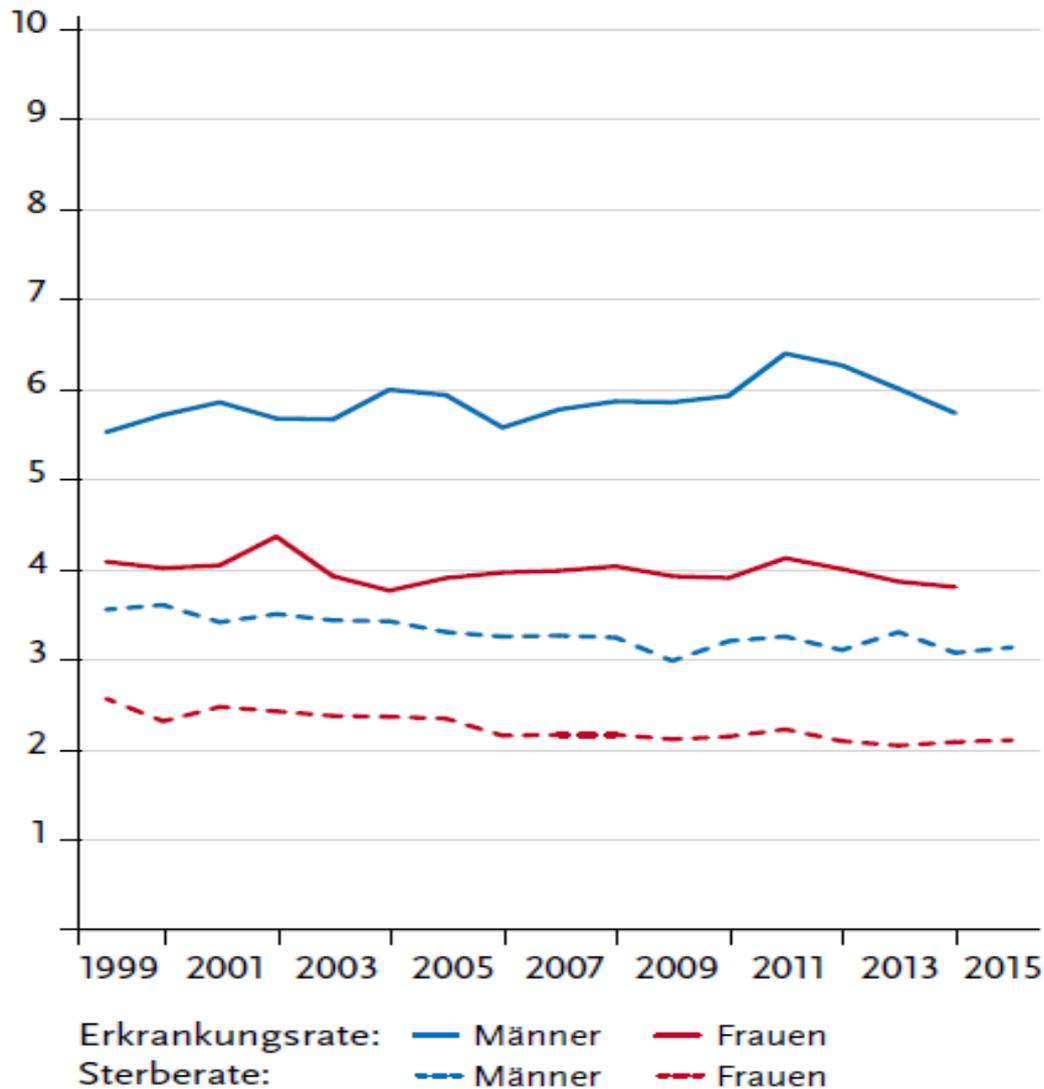
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter stark an (Abbildung 3-2). Das mediane Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (1).



Quelle: (1)

Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015)

Die RKI-Daten zeigen, dass die altersstandardisierten Erkrankungsrate zwischen 1999 und 2015 bei Männern und Frauen nahezu konstant sind, während die Sterberate bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sind (Abbildung 3-3) (1). 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) (47).



Quelle: (1)

Abbildung 3-3: 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 2014 dar. Diese beträgt für Männer 11.100 und für Frauen 9.200, was zu einer Gesamtanzahl von 20.300 Erkrankten führt. Es wird keine Prognose über die Prävalenz zu einem späteren Zeitpunkt angegeben (1). Über eine Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD stellt das RKI inzwischen außerdem Daten zur 10-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2014 zur Verfügung (48). Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) weist in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib mit Verfahrensbeginn am 15.01.2017 explizit auf diese Quelle hin (49). Für das Jahr 2014 beträgt die Anzahl der Erkrankten für Männer 15.462 und für Frauen 13.323, was zu einer Gesamtanzahl von 28.785 Erkrankten führt (48).

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. Eine Krankenkassendatenanalyse von Tomeczkowski et al., wonach die Prävalenz des Multiplen Myeloms bereits im Jahr 2010 bei ca. 34.000 lag, bestärkt die Vermutung, dass die RKI-Daten zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen (50). Auf Basis dieser Limitationen stellt die 10-Jahres-Prävalenz (= Anzahl der Fälle mit einer Erstdiagnose des Multiplen Myeloms abzüglich der Sterbefälle aus den Jahren 2004-2014) 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 3-5 sind die Angaben des RKI zur 10-Jahres-Prävalenz wiedergegeben (48).

Tabelle 3-5: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2014

2014		
Männer	Frauen	Gesamt
10-Jahres-Prävalenz ICD-10 C90		
15.462	13.323	28.785
Davon: 10-Jahres-Prävalenz ICD-10 C90.0^a		
15.044	12.963	28.007
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. Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Quelle: (48).		

Das RKI hat basierend auf den Daten von 2013-2014 errechnet, dass zehn Jahre nach der Diagnose noch ca. 22 % der Patienten leben (absolute Überlebensrate für Männer 21 % (17 %-29 %) und für Frauen 24 % (20 %-31 %)) (1). Eine korrekte Angabe der Prävalenz würde voraussetzen, dass die Anzahl der Patienten, die 10 Jahre und länger erkrankt sind, bekannt wäre.

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 2018 eine steigende Anzahl von Neuerkrankungen mit 3.900 Männern und 3.100 Frauen (43). Um die Inzidenz für die nächsten fünf Jahre zu prognostizieren, werden zunächst die Daten der letzten fünf verfügbaren Jahre zugrunde gelegt. Es wird ein Mittelwert gebildet, der in der weiteren Berechnung fortgeführt wird. Zur Berechnung dieser Steigerungsrate wurde eine Datenbankabfrage auf den Internetseiten des RKI durchgeführt (48). Demzufolge beträgt die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate 0,38 % zwischen den Jahren 2010 und 2014. Aktuellere Daten sind nicht vorhanden. Insgesamt handelt es sich bei der Betrachtung der letzten 5 Berichtsjahre jedoch eher um eine vorsichtige, unterschätzte Steigerungsrate. Werden für die Berechnung der Steigerungsrate alle zur Verfügung stehenden Berichtsjahre zugrunde gelegt, würde die Steigerungsrate 1,32 % betragen. Somit ist eine Betrachtung der aktuellsten verfügbaren Jahre von 2005 bis 2014 lückenlos möglich. Um diese Unsicherheit entsprechend abzubilden wird im weiteren Verlauf der Berechnung der Zielpopulation mit einer Spanne von 0,38 % bis 1,32 % gerechnet. Die so berechneten Steigerungsraten werden anschließend auf Basis der Prognose für neuerkrankte Patienten ab dem Jahr 2018 fortgeschrieben (43, 45). Daraus ergeben sich für die Diagnosegruppe ICD-10 C90 und ICD-10 C90.0 folgende Inzidenzfälle bis zum Jahr 2023 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 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 2023 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 0,38 % bis 1,32 %

	2018	2019		2020		2021		2022		2023	
Männlich	3.900	3.915	3.952	3.930	4.004	3.945	4.057	3.960	4.110	3.975	4.165
Weiblich	3.100	3.112	3.141	3.124	3.182	3.136	3.225	3.148	3.267	3.160	3.310
Gesamt	7.000	7.027	7.093	7.054	7.186	7.081	7.281	7.108	7.377	7.135	7.475
Davon: Neu- erkrankungen ICD-10 C90.0^a	6.811	7.027	7.093	7.054	7.186	7.081	7.281	7.108	7.377	7.135	7.475
<p>a: Geschätzt; basierend auf der Annahme, dass 97,3 % der Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden 2,7 % abgezogen. Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Quelle: eigene Berechnungen.</p>											

Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2022

Aktuelle Angaben zur Prognose der Prävalenz des Multiplen Myeloms basierend auf Krebsregisterdaten oder Primärliteratur sind für Deutschland nicht vorhanden. Für eine Schätzung der Prävalenz für das Jahr 2019 bis 2023 wurde das analoge Vorgehen zur Berechnung der Inzidenz gewählt (45, 48). Gemäß den vorherigen Ausführungen liefert eine Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD die 10-Jahres-Prävalenzen ab dem Jahr 2009 bis zum Jahr 2014, die als derzeit beste Grundlage zur Schätzung der Prävalenz angesehen werden können (48). Da für die 10-Jahres-Prävalenz lediglich 6 Berichtsjahre verfügbar sind, kann auch nur für die letzten 5 Berichtsjahre die durchschnittliche Steigerungsrate ermittelt werden. Die durchschnittliche Steigerungsrate der 10-Jahres-Prävalenz beträgt im Mittel bei 1,78 %. Diese Steigerungsrate wird als Näherung auf die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz aus dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 übertragen und bis zum Jahr 2023 fortgeführt (Tabelle 3-7) (1).

Tabelle 3-7: Prognose der 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2018 bis 2023 mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 1,78 %

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Weiblich	13.300	13.537	13.778	14.023	14.273	14.527
Männlich	15.500	15.776	16.057	16.343	16.634	16.930
Gesamt	28.800	29.313	29.835	30.366	30.906	31.456
Davon: Prävalenz ICD-10 C90.0^a	28.019	28.518	29.026	29.543	30.069	30.604
<p>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. Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Quelle: eigene Berechnungen.</p>						

Fazit

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz sind mit großen Unsicherheiten behaftet. Eine Darstellung der Unsicherheiten wird in Tabelle 3-8 zusammengefasst. Die Annahme einer linearen Steigerungsrate für die Inzidenz scheint aufgrund starker Schwankungen über die letzten Jahre in den Veröffentlichungen des RKI insgesamt mit Unsicherheit behaftet, ebenso wie im Falle der Berechnungen zur Prävalenz. Da es sich bei der betrachteten Indikation um neu diagnostizierte Patienten handelt, basieren die weiteren Herleitungen in Modul 3A Abschnitt 3.2.4 auf den in diesem Abschnitt erfolgten Berechnungen zur Inzidenz im Jahr 2018.

Tabelle 3-8: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.2

Schätzung der Patienten mit einer ICD-10 C90.0 Diagnose	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten nur in sechs der Landeskrebsregister erhältlich • Daten bilden ca. ein Drittel aller Neuerkrankungen ab • Hochrechnung beinhaltet die Annahme, dass die Zahl auf andere Regionen in Deutschland übertragbar ist
1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des RKI • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollständigkeit der Krebsregistermeldungen • Veralteter Datenstand (2014) erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
1-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung, keine Zählung • RKI- Daten mit methodischer Limitation: Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten, werden nicht berücksichtigt • Durch Einberechnen der publizierten absoluten Überlebensraten Näherung an tatsächliche Prävalenz • Überschätzung möglich, da die 10-Jahres-Überlebensrate von neu diagnostizierten Patienten auf die 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 übertragen wurde, die nicht nur neu diagnostizierte, sondern auch innerhalb der zehn Jahre zuvor erkrankte Patienten erfasst

	<ul style="list-style-type: none"> • Veralteter Datenstand der 10-Jahres-Prävalenz (2014) erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr <ul style="list-style-type: none"> • Krankenkassendatenanalysen deuten auf eine deutliche Unterschätzung hin (50)
Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2023	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur veraltete und unvollständige Datenbasis verfügbar • Prognosen der kommenden Jahre werden mit jeder Veröffentlichung des RKI in größerem Umfang korrigiert • Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen, welche seit Aufzeichnungsbeginn in den Daten sichtbar sind, können keine plausiblen Begründungen hergeleitet werden. • Die Annahme der linearen jährlichen Steigerungsrate birgt ein gewisses Risiko für eine abweichende Berechnung der Inzidenzzahlen bis 2023
Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2023	<p>Wahrscheinlich Unterschätzung</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine ausreichende Datenbasis verfügbar • Zur Berechnung der Steigerungsrate wurden die 10-Jahres-Prävalenzen der letzten fünf Berichtsjahre zu Grunde gelegt • Die Annahme der linearen jährlichen Steigerungsrate birgt ein gewisses Risiko für eine abweichende Berechnung der Prävalenzzahlen bis 2023
Abkürzungen: 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 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

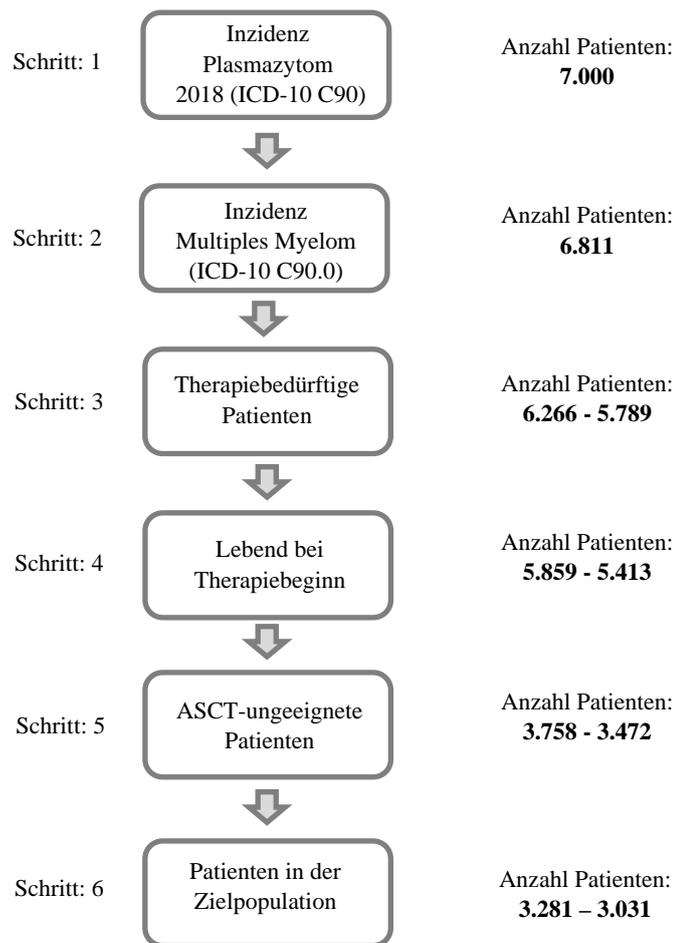
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab	3.758 bis 3.472	3.281 bis 3.031

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Für die Zielpopulation liegt analog zur Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms auch keine Datenquelle vor, die diese in der Anzahl der Patienten quantifiziert. Daher ist es nur möglich, sich über eine Schätzung der Populationsgröße zu nähern. Im Folgenden wird die Herleitung der Zielpopulation anhand verschiedener Schritte und Datenquellen beschrieben.

Das Indikationsgebiet von Daratumumab umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine ASCT geeignet sind.

Die einzelnen Schritte können, wie in Abbildung 3-4 dargestellt, abgeleitet werden: Die Basis bildet die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Inzidenz der Diagnosegruppe ICD-10 C90 für das Jahr 2018 (Schritt 1). Diese wurde bereits im vorigen Abschnitt auch für die Patienten mit Multiplem Myelom ICD-10 C90.0 berechnet (Schritt 2). Es folgt in Schritt 3 eine Schätzung der therapiebedürftigen Patienten, die im Rahmen der Regelversorgung behandelt werden. D. h. Patienten mit einer ICD-10 C90.0 Diagnose, die jedoch symptomfrei sind (sogenanntes schwelendes Multiples Myelom) werden nicht weiter berücksichtigt. In Schritt 4 erfolgt eine Anpassung der Zielpopulation um diejenigen Patienten, die zwar grundsätzlich geeignet sind eine Therapie zu erhalten, jedoch innerhalb von zwei Quartalen nach Diagnosestellung und vor Therapiebeginn versterben. Anschließend erfolgt die Aufteilung der therapiebedürftigen Patienten in ASCT geeignete und ungeeignete Patienten. In einem letzten Schritt (Schritt 6) wird der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation ermittelt.



ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation von Daratumumab

1. Schritt: Inzidenz 2018

Die Inzidenz ist bereits in Abschnitt 3.2.2 hergeleitet und dargestellt worden: Im Jahr 2018 wird damit gerechnet, dass 7.000 Patienten an einer ICD-10 C90-Diagnose erkrankt sein werden. Es handelt sich hierbei um eine Prognose für 2018 basierend auf der Veröffentlichung des RKI (1, 44).

2. Schritt: Anteil Patienten mit Multiplem Myelom (ICD-10 C90.0)

In Abschnitt 3.2.2 ist bereits – basierend auf Informationen von sechs Landeskrebsregistern – ein Anteil von Patienten mit Multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) ermittelt worden: Von allen Patienten mit einer ICD-10 C90-Diagnose, hatten 97,6 % der Patienten die Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0), 2,4 % erhielten eine Unterdiagnose des Plasmozytoms, die kein Multiples Myelom ist. Da die Berechnung des Anteils des Multiplen Myeloms auf Informationen von mehr als einem Drittel aller Neuerkrankungen des Jahres 2013 und 2014 beruht, wird der Wert als hinreichend robust für den Anteil der neuerkrankten Patienten mit Multiplem Myelom angenommen. Der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom sollte in der inzidenten Gesamtheit annähernd konstant sein. Von den 7.000 Patienten werden also 2,7 % abgezogen, so dass nach diesem Berechnungsschritt noch 6.811 Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom verbleiben.

3. Schritt: Therapiebedürftige Patienten

Es wurden Patientengruppen identifiziert, die nicht therapiebedürftig sind und daher nicht in die Zielpopulation fallen. Patienten mit einem SMM und solche, die keine Therapie wünschen, werden aus der Zielpopulation herausgenommen. Der Anteil der Patienten mit einem SMM wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mit einer Spanne von 8-15 % quantifiziert: (51-53). Diese Daten beziehen sich auf eine Schätzung des SMM-Anteils an neuerkrankten Myelom-Patienten. Auch wenn eine Übertragung des Anteils mit Unsicherheiten verbunden ist, so erscheint dies doch als valide Schätzung auf Basis der Tatsache, dass keine besseren Daten verfügbar sind. Die bestehenden Unsicherheiten werden bereits mit der Darstellung der Spanne (8-15 %) dargestellt.

Des Weiteren gibt es Patienten, welche keine Therapie wünschen. Laut einer Analyse von Raab et al. basierend auf 435 befragten Ärzten aus sieben europäischen Ländern (inkl. Deutschland) lässt sich europaweit dieser Anteil auf ca. 0,4 % (54) beziffern. Dieser Anteil ergibt gerundet 0 % und ist somit in der Gesamtschau zu vernachlässigen.

Daraus ergibt sich ein Anteil von 8-15 % der Patienten, die bei bestehender ICD-10 C90.0 Diagnose keine entsprechende Therapie erhalten. Von den 6.811 Patienten aus Schritt 2 bleiben 6.266 bis 5.789 behandlungsbedürftige Patienten übrig.

Das Anwendungsgebiet von Daratumumab sieht nur Erwachsene vor. Da das mediane Erkrankungsalter zwischen 72 und 74 Jahren liegt (43), ist davon auszugehen, dass nur in sehr vereinzelt Fällen Kinder und Jugendliche am Multiplen Myelom erkranken. Dies wird durch die Angaben des RKI gestützt, die sogar in der breiten Altersgruppe der 0 bis 45-Jährigen (inkl. der unter 18-Jährigen) angibt, dass diese Altersgruppe mit 2 % der Fälle äußerst selten ist. Kinder und Jugendliche dürften also nur in Ausnahmefällen betroffen sein und benötigen keine Berücksichtigung in Form einer gesonderten Berechnung.

4. Schritt: Anteil verstorbene Patienten vor Therapiebeginn

Neben den in Schritt 3 dargestellten Patienten, die entweder keine Therapie wünschen oder diese aufgrund von Symptombefreiheit nicht benötigen, gibt es weitere Patienten ohne Myelomtherapie. Patienten, die nach der Diagnosestellung, jedoch bevor sie eine Myelomtherapie erhalten, versterben, werden deshalb ebenfalls von der zu betrachtenden Zielpopulation ausgeschlossen. Im Rahmen einer Krankenkassendaten-Analyse wurden alle Patienten, die innerhalb des Diagnosestellungsquartals oder im darauffolgenden Quartal, jedoch vor dem Start einer Myelomtherapie verstorben sind, aus der Erhebung der Zielpopulation herausgerechnet. Insgesamt verstarben 6,5 % der Patienten in der betrachteten Stichprobe. Somit werden weiterhin 5.859 bis 5.413 Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt.

5. Schritt: Patienten, die nicht für eine ASCT geeignet sind

Da eine prospektive Einschätzung hinsichtlich der präferierten Therapiewahl für die Patienten, ob sie für eine ASCT geeignet sind oder nicht, nicht vorliegt, werden zur Bestimmung der Zielpopulation retrospektive Daten aus einer Routinedatenanalyse aus Krankenkassendaten und eine Analyse des Marktforschungsinstitut Oncology Information Service (O.I.s.) herangezogen. Diese Informationen stellen derzeit die beste Evidenz zur Bestimmung der Eignung für oder gegen eine ASCT dar.

Im Rahmen einer Krankenkassendatenanalyse wurden alle Patienten analysiert, die entweder keine oder eine ASCT erhalten haben. Dafür wurden alle neu diagnostizierten Patienten mit einer Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.00) in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren, entweder im ambulanten oder stationären Bereich eine Myelomtherapie erhalten haben und diese nicht als Induktionstherapie für eine sich anschließende ASCT erhielten, wurden für die Analyse berücksichtigt (Abschnitt 3.2.6). Anschließend wurde der Anteil an Patienten, die keine ASCT erhielten, in Bezug auf alle neu diagnostizierten Myelompatienten ermittelt. Insgesamt beträgt der Anteil an Patienten, die keine ASCT erhalten 55,2 % (n=239) und der Anteil an Patienten, die eine ASCT erhalten 28,64 % (n=124). Für 16,2 % (n=70) der in die Analyse eingeschlossenen Patienten konnte nicht eindeutig bestimmt werden, ob diese ASCT ungeeignet waren oder nicht. Grundsätzlich ist die externe Validität der Ergebnisse aus der Krankenkassenanalyse im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (siehe Erläuterungen in Abschnitt 3.2.6) (55).

Angaben zum Anteil der Patienten, die für eine ASCT ungeeignet sind, finden sich ebenfalls in einer Analyse des Marktforschungsinstitut O.I.s. (56). Der TherapieMonitor des O.I.s. ist eine retrospektive Erhebung von Therapiedaten aus Universitätskliniken, außeruniversitären Kliniken und onkologischen Praxen. Durchgeführt wird die Datenerhebung vom O.I.s. mit Hilfe von insgesamt 52 Zentren, die auswertbare Daten von mittlerweile 4.760 Patienten beigesteuert haben. Das Einschlusskriterium für die zugrunde liegende Analyse war eine gesicherte Diagnose des Multiplen Myeloms und die Einschätzung des Arztes, ob ein Patient für eine ASCT in Frage kommt oder nicht. Um die aktuellsten Daten zu berücksichtigen wurde für die Analyse das Erhebungsjahr 2017 herangezogen sowie alle Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt in der ersten Therapielinie sind und noch keine weiteren Erhaltungstherapien nach einer ASCT erhielten. Insgesamt wurden 1.246 Patienten für die Auswertung herangezogen. Davon wurden 911 Patienten als ASCT ungeeignet eingestuft 283 Patienten wurden als ASCT geeignet eingestuft. Bei insgesamt 52 Patienten, der in die Analyse eingeschlossenen Patienten konnte nicht eindeutig bestimmt werden, ob diese ASCT ungeeignet waren oder nicht. Der Anteil an Patienten, die für eine ASCT ungeeignet sind entspricht somit 73,1 % verglichen mit 22,7 % der Patienten, die für eine ASCT geeignet sind.

Sowohl die Analyse mit Routinedaten als auch die Erhebung des Marktforschungsinstituts O.I.s. zeigen, dass der Anteil an Patienten, die nicht für eine ASCT geeignete sind bzw. keine ASCT erhalten haben, im Vergleich zum Anteil der Patienten, die für eine ASCT geeignet sind bzw. eine ASCT erhalten haben, deutlich größer ist (jeweils im Verhältnis von ca. 3:1). Vor dem Hintergrund, dass das Mediane Alter der Patienten mit Multiplem Myelom für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (1) liegt und Alter neben einem ECOG ≥ 2 ein wesentlicher Indikator dafür ist, ob Patienten für eine ASCT geeignet sind oder nicht (57), scheinen die dargestellten Ergebnisse hinreichend plausibel zu sein. Um der enthaltenen Unsicherheit jedoch weiterhin Rechnung zu tragen, wird im Folgenden die Zielpopulation mit einer Spanne zwischen 55,2 % und 73,1 % berechnet. Dafür wird die obere und untere Spanne der Patientenzahlen aus Schritt 4 jeweils mit der oberen und unteren Spanne des Anteils, der nicht für eine ASCT geeigneten Patienten berechnet. Die sich daraus ergebenden Mittelwerten werden zur weiteren Herleitung für die Zielpopulation zugrunde gelegt.

Damit beträgt die zu berücksichtigende Zielpopulation der ASCT-ungeeigneten Patienten für ganz Deutschland 3.758 bis 3.472 Patienten.

6. Schritt: Anteil Patienten in der GKV

Der Anteil der GKV-Population liegt bei 87,3 %, basierend auf 72,2 Millionen GKV-Versicherten (Stand 2018) bei einer Bevölkerungszahl von 82,7 Millionen (Stand 2018) in Deutschland (58, 59). Somit beträgt die berechnete Zielpopulation 3.281 bis 3.031 Patienten.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2017

	2017
Gesamtbevölkerung in Deutschland	82.740.900
GKV-Versicherte insgesamt	72.229.000
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	87,3
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (58, 59).	

Die einzelnen Schritte zur Berechnung sind aus verschiedenen Gründen mit großen Unsicherheiten behaftet, welchen auch durch die Darstellung einer Spanne nicht vollumfänglich Rechnung getragen werden kann. Für die einzelnen Berechnungsschritte mussten unterschiedliche Quellen zur Bestimmung der Anteile herangezogen werden, welche wiederum Unterschiede in den Erhebungsmethoden und der ausgewählten Stichprobe mit sich bringen. Dennoch wird davon ausgegangen, dass basierend auf den zugrunde gelegten Daten und den weiterführenden Überlegungen zur Begegnung von Unsicherheiten, die beste verfügbare Evidenz herangezogen worden ist und die vorgeschlagene Anzahl an Patienten in der Zielpopulation Berücksichtigung finden kann.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.281 bis 3.031
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen, die in Abschnitt 3.2 herangezogen wurden, umfassen folgende Quellen: Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbücher, Fachinformationen, Leitlinien, Veröffentlichungen des RKI und Landeskrebsregister sowie Datenbanken des ZfKD und verschiedener Landeskrebsregister. Des Weiteren wurde für den Abschnitt 3.2.4 Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes referenziert. Die Suche erfolgte unsystematisch als Handsuche. Die Daten wurden zuletzt am 12. Juli 2018 verifiziert. Zudem wurden von Janssen in Auftrag gegebene Analysen von Routinedaten der GKV durchgeführt und Informationen einer Datenerhebung von dem Marktforschungsinstitut O.I.s. genutzt.

Alle für die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (45).

Darstellung der Inzidenz und Prävalenz sowie deren Hochrechnung (45):

Die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz erfolgte auf Basis der Veröffentlichungen des RKI samt der Publikation "Krebs in Deutschland" sowie auf Basis einer Online-Datenbankabfragen des ZfKD und Angaben des Statistischen Bundesamtes. Grundlage für die Berechnung der Steigerungsraten hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2023 waren die Datenbankabfragen des ZfKD. Es wurden jeweils die letzten fünf berichteten Jahre genommen

bzw. für die Inzidenz die letzten fünf berichteten Jahre und alle zur Verfügung stehenden Berichtsjahre (2005 bis 2014). Anschließend wurde die Prognose zur Entwicklung der inzidenten und prävalenten Patientenzahlen berechnet.

Beschreibung der Krankenkassenanalyse (55):

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte eine Analyse von Krankenkassenroutinedaten in der Forschungsdatenbank die durch das Institut für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef) betrieben wird. Die Analyse wurde durch Xcenda AmerisourceBergen im Auftrag von Janssen-Cilag GmbH erstellt. Datenstand der Analyse ist das Jahr 2016.

Die Forschungsdatenbank beinhaltet eine Stichprobe zu wissenschaftlichen Analysezielen aus ca. 75 Krankenversicherungen. Diese Stichprobe umfasst einen adjustierten Datensatz mit ca. 4,9 Millionen Versicherten, welcher insgesamt ca. 5,6 % der gesamten GKV-Versicherten umfasst. Dieser Datensatz repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (60).

Fragestellung der zugrundeliegenden Analyse ist, welcher Anteil der Patienten mit einer neu diagnostizierten Multiplen Myelom Diagnose (ICD-10 C90.00) für eine ASCT ungeeignet ist.

Insgesamt wurden für die zugrunde liegende Analyse alle Patienten eingeschlossen, welche zwischen 2011 und 2016 durchgängig beobachtet werden konnten. Für jeden Patienten wurde eine individuelle zweijährige Nachbeobachtungszeit gewählt, damit sichergestellt werden kann, welche Therapie der Patienten im Laufe der Zeit erhalten hat.



Quelle: (55)

Abbildung 3-5: Beobachtungszeitraum der Krankenkassendaten-Analyse

Alle Patienten, die im Analysezeitraum eine Therapie des Multiplen Myeloms erhielten und bei denen keine OPS-Codes für eine ASCT (5-411, 8-805, 8-863) abgerechnet wurden, wurden als ASCT ungeeignete Patienten eingestuft und ins Verhältnis gesetzt zu allen Patienten, die im Beobachtungszeitraum behandelt wurden, d. h. alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine medikamentöse Therapie erhalten haben. Patienten, die lediglich eine Diagnose, aber keine der gesuchten Therapien erhielten (watch&wait) wurden bei der Berechnung der

Patientenanteile nicht weiter berücksichtigt, da sie nicht zum Indikationsgebiet gehören (behandlungsbedürftige neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom). Insgesamt wurden 433 Patienten mit medikamentöser Therapie identifiziert. Davon erhielten 124 eine ASCT (identifiziert über die OPS-Codes: 5-411, 8-805 und 8-863), 239 Patienten erhielten keine ASCT (identifiziert über die ATC-Codes: L01XX32, L01AA01; L01AA03, L01AA09, L04AX04, L04AX02; und die OPS-Codes: 6-001.9, 6-003.g, 8-542, 8-543, 8-544, 8-544.0). Aufgrund unzureichend langer Nachbeobachtungszeiten konnte für 70 Patienten nicht eindeutig geklärt werden, ob sie für eine ASCT geeignet oder ungeeignet waren.

Beschreibung der Datenerhebung des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service (O.I.s.) (56):

Das Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor Multiples Myelom von O.I.s. ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung von Patienten mit Multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach durchgeführt worden ist mit dem Ziel, die Versorgungsrealität in der Therapie des Multiplen Myeloms in Deutschland abzubilden und zu analysieren. Im Fokus standen auch die Implementierung von innovativen Therapieoptionen und die Umsetzung sowohl von nationalen als auch der internationalen klinischen Leitlinien im Zeitverlauf.

Der TherapieMonitor umfasst die retrospektive anonymisierte Dokumentation von Therapieverläufen beim Multiplem Myelom in einer repräsentativen Stichprobe von Behandlungszentren (Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser, niedergelassene Hämato-Onkologen in Deutschland).

Basierend auf den Daten in der Patientenakte wurden retrospektiv für den gesamten Therapieverlauf der einzelnen anonymisierten Patienten sowohl die demographischen Daten, Allgemeinzustand, Morbiditätsdaten als auch Stadium der Erkrankung nach Durie & Salmon, Risikoeinschätzung, die diagnostischen Methoden und Werte und die Therapiemaßnahmen erhoben (61).

Aus insgesamt 49 Zentren, in denen im Erhebungszeitraum Patienten eingeschlossen wurden, werden Daten für die Analysen herangezogen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Übersicht der Erhebungszentren im Jahr 2017

	HJ1 2017	HJ2 2017
Dokumentierende Zentren	43	49
Universitätskliniken	4	6
Nicht-Universitäre Kliniken	12	16
Hämatologisch-Onkologische Praxen	27	27
Alle auswertbaren Patienten	1.222	1.649
Abkürzungen: HJ: Halbjahr.		

Alle Patienten, die im Jahr 2017 in den teilnehmenden Zentren dokumentiert wurden und die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Dokumentation aufgenommen:

- 1) Diagnose Multiples Myelom
- 2) Patient befindet sich in der ersten Therapielinie und erhält keine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine ASCT. Als eine Therapieentscheidung wurde der Therapieanfang, -änderung (Dosierung, Intervall, Zunahme oder Weglassen einer Substanz) und -ende innerhalb einer Therapielinie definiert.

Basierend auf den vorhandenen Daten in der Patientenakte wurde retrospektiv für den gesamten Therapieverlauf der einzelnen anonymisierten Patienten die Dokumentation in einem online Dokumentationsbogen in der jeweils aktuellen Version von secuTrial™ (iAS GmbH, Berlin) durchgeführt.

Es wurden sowohl die demographischen Daten, Allgemeinzustand, Morbiditätsdaten als auch Stadium der Erkrankung nach Durie & Salmon, Risikoeinschätzung, die diagnostischen Methoden und Werte und die Therapiemaßnahmen erhoben.

Für die Myelom-Therapie wurden einzelne Substanzen inkl. Dosierung, Anzahl der Therapietage im Zyklus und Zyklusintervalle dokumentiert und daraus die eingesetzten Schemata definiert. Darüber hinaus wurden für sämtliche Therapiemaßnahmen die genauen Daten für den Therapieanfang und –ende und die evtl. Modifikation der Therapie oder eine Unterbrechung ermittelt.

Der Dokumentationsbogen wurde von O.I.s. und Prof. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg) als medizinischem Berater entwickelt und den aktuellen Zulassungssituationen angepasst.

Neben zahlreichen anderen Endpunkten zur Dokumentation der Therapie und der Patientencharakteristika wurde die Eignung des Patienten hinsichtlich einer ASCT direkt beim behandelnden Arzt abgefragt „Einschätzung bzgl. der Eignung für eine Stammzelltransplantation“.

Die Stichprobe aus dem TherapieMonitor weist eine hohe Repräsentativität und somit auch eine hohe externe Validität auf (56). Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse aus den Analysen durch O.I.s. für die Einschätzung hinsichtlich der Bestimmung der Zielpopulation mit zu berücksichtigen.

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. RKI. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe 2017. 2017.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-7.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2007;138:563-79.
4. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-64.
5. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European Journal of Haematology*. 2006;77:378-86.
6. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2014;8:407-13.
7. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Review of Hematology*. 2014;7:113-25.
8. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007;21:1231-46.
9. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18:673-88.
10. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:587-600.
11. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1779-88.
12. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) ICD10:E85*. 2016.
13. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:4976-84.
14. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*. 2011;154:76-103.
15. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma. *International Journal of Cardiology*. 2015;203:305-6.

16. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2018 [12.04.2018]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* The Lancet Oncology. 2014;15:e538-e48.
18. 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.
19. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordon L, Cedena MT, Puig N, et al. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials.* Journal of Clinical Oncology. 2017;35(25):2900-10.
20. 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.
21. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia. 2014;28(2):258-68.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN).* Leukemia. 2018.
26. ECOG-ACRIN cancer research group. *ECOG Performance Status 2018* [18.09.2018].
27. Holland JF, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, Brindley CO, et al. *A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma.* Blood. 1966;27:328-42.
28. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *Multiple myeloma: II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients.* Journal of the American Medical Association. 1964;189:758-62.
29. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances.* American Journal of Hematology. 2016;91:90-100.
30. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma.* Journal of Clinical Oncology. 2013;31(4):448-55.

31. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, Wijermans P, Victoria Mateos M, Gimsing P, et al. *Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study.* American Journal of Hematology. 2014;89(4):355-62.
32. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Duhresen U, Lu J, et al. *Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial.* Journal of Clinical Oncology. 2016;34(30):3609-17.
33. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials.* Blood. 2011;118(5):1239-47.
34. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. *Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival.* Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35):5775-82.
35. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr., Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, et al. *Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial.* European Journal of Haematology. 2012;89(1):16-27.
36. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, et al. *Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide.* Haematologica. 2015;100(6):826-33.
37. 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.
38. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma.* New England Journal of Medicine. 2018;378(6):518-28.
39. 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.
40. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study.* Support Care Cancer. 2014;22(2):417-26.
41. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, et al. *Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network.* BMC Hematology. 2013;13(1):9.
42. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. *Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma.* Leukemia and Lymphoma. 2009;50(3):392-400.
43. RKI. Robert Koch Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 11. Ausgabe 2015.* 2015.
44. RKI. Robert Koch Institut. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.* 2016.

45. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Berechnung der Zielpopulation*. 2018.
46. RKI. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Plasmozytoms*. 2017 [13.07.2018]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
47. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings. 2004;79:867-74.
48. RKI. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms*. 2017 [13.07.2018]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
49. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte Nr. 504, Ixazomib (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Stand: April 2017. 2017. https://www.iqwig.de/download/G17-02_Ixazomib_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V_V1-0.pdf.
50. Tomeczkowski J, Wirth D, Tapprich C, Knauf W. *PCN27 Analysis of Prevalence and Treatment of Multiple Myeloma in German Statutory Sick Funds Claim Data*. Value in Health. 2012;15(7):A413.
51. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte Nr. 351, Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid*. Stand: Dezember 2015. 2015. https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
52. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte Nr. 452, Carfilzomib (Multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Stand: Oktober 2016. 2016. https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
53. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte Nr. 367, Carfilzomib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Stand: Februar 2016. 2016. https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
54. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. *Multiple myeloma: practice patterns across Europe*. EHA Annual Congress Abstracts 2015:P647. New Evidence in Oncology; Oct. 3.2 2015. p. 13-7.
55. Xcenda GmbH. *Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. Endbericht Version 1.2. 2018.
56. O.I.s. *Oncology Information Service*. Projekt: *Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV*. TherapieMonitor Multiples Myelom. 2018.
57. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report*. Blood. 2015;125(13):2068-74.
58. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln*. 2018. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.

59. Destatis. *Statistisches Bundesamt. 2017. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018* [21.08.2018]. Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
60. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(1):106-9.
61. Durie BG, Salmon SE. *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

In den nachfolgenden Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 werden die Jahrestherapiekosten einer Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet anhand von Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl Behandlungstage pro Jahr und der Behandlungsdauer, sowie zum Ressourcenverbrauch insgesamt dargestellt. Ressourcenverbräuche und Kosten für Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden ermittelt und als Jahrestherapiekosten berechnet.

Für Patienten mit Multiplem Myelom im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgesetzt (1):

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Kostendarstellung wird folglich für die genannten Therapieoptionen vorgenommen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in sechs- und vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 – 6 (Zyklus 1): 1x wöchentlich Woche 7 – 54 (Zyklen 2-9): 1x alle 3 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bortezomib		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Woche 1 – 6 (Zyklus 1): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (8x) Woche 7 – 54 (Zyklen 2-9): An den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	40	1
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p. o. 1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus	9	4
Prednison		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p. o. 1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus	9	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	1,3 mg/m ² KOF Obergrenze (VISTA): In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen Zyklus 1 bis 4: 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (32x)	Obergrenze (VISTA): 52 Untergrenze (GIMEMA): 36	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Zyklus 5 bis 9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus) Untergrenze (GIMEMA): In fünfwöchigen Zyklen über 9 Zyklen Zyklus 1 bis 9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22 (4x pro Zyklus)		
Melphalan		In sechs- bzw. fünfwöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p. o. 1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus	9	4
Prednison		In sechs- bzw. fünfwöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p. o. 1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus	9	4
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	13	4
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen Obergrenze: 200 mg pro Tag p. o. Untergrenze: 100 mg pro Tag p. o. Täglich an 504 Tagen (42 Tage x 12 Zyklen)	12	42
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen Obergrenze: 0,25 mg/kg KG täglich Untergrenze: 0,10 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	12	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Prednison		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	12	4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm p. o.: peroral.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-13 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG in sechs- und vierwöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 9 sind sechswöchig. Die Zyklen 10 und später sind vierwöchig. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklus 1) erfolgen wöchentliche Gaben (6 Gaben). In den Wochen 7 bis 54 (Zyklen 2 bis 9) erfolgt die Gabe einmal alle drei Wochen (8 Zyklen x 2 Gaben = 16 Gaben). Ab Woche 55 (Zyklus 10+) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 22 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (2).

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in sechswöchigen Zyklen für eine Gesamtdauer von 9 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) verabreicht. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklus 1) an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32, also insgesamt 8 Mal im ersten Zyklus. In den Wochen 7 bis 54 (Zyklen 2 bis 9) an den Tagen 1, 8, 22, 29, also 4 Mal pro Zyklus. Insgesamt fallen dadurch 40 Behandlungstage über alle 9 Zyklen an (2).

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen. Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m^2 KOF p. o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt. Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF p. o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt (2).

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison wird von einer dauerhaften Therapie mit Daratumumab ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan und Prednison vorgesehen (2).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Gabe von Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison kann anhand unterschiedlicher Protokolle verlaufen. Hier werden zwei Protokolle als Ober- und Untergrenze dargestellt. Die Obergrenze bildet das VISTA-Regime aus der Fachinformation von Bortezomib (3), die Untergrenze bildet das GIMEMA-Regime (4, 5).

Im VISTA-Regime erfolgen die Gaben in sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen. Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 4 wird Bortezomib zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 verabreicht (32 Gaben). In den Zyklen 5 bis 9 wird Bortezomib einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 verabreicht (20 Gaben). Insgesamt ergeben sich daraus im VISTA-Regime 52 Behandlungstage über 9 Zyklen (3).

Im GIMEMA-Regime erfolgen die Gaben in fünföchigen Zyklen über 9 Zyklen. In den Zyklen 1 bis 9 wird Bortezomib in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt über 9 Zyklen (4, 5).

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt im VISTA-Regime in sechswöchigen Zyklen, im GIMEMA-Regime in fünföchigen Zyklen über 9 Zyklen. Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m^2 KOF p. o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage. Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF p. o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich ebenfalls 36 Behandlungstage (3-5).

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich p. o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (6).

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) für maximal 12 Zyklen. Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt in einer Dosierung von 200 mg oral pro Tag (Obergrenze) oder 100 mg p. o. pro Tag (Untergrenze). Die Gabe erfolgt täglich. Bei 12 Zyklen zu je 42 Tagen ergeben sich somit insgesamt 504 Behandlungstage (7).

Melphalan wird ebenso in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) über 12 Zyklen angewandt. Als Obergrenze werden 0,25 mg/kg KG verwendet, als Untergrenze 0,10 mg/kg KG. Die Anwendung von Melphalan erfolgt einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 12 Zyklen ergeben sich dadurch insgesamt 48 Behandlungstage mit Melphalan (7).

Prednison wird ebenso in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) über 12 Zyklen angewandt. Die Dosierung beträgt 2 mg/kg KG. Die Anwendung von Prednison erfolgt einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 12 Zyklen ergeben sich dadurch insgesamt 48 Behandlungstage mit Prednison (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in sechs- und vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 – 6 (Zyklus 1): 1x wöchentlich Woche 7 – 54 (Zyklen 2-9): 1x alle 3 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Woche 1 – 6 (Zyklus 1): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (8x) Woche 7 – 54 (Zyklen 2-9): An den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	40
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p. o. 1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus	36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Prednison		<p>In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen</p> <p>60 mg/m² KOF p. o.</p> <p>1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus</p>	36
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<p>1,3 mg/m² KOF</p> <p>Obergrenze (VISTA): In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen</p> <p>Zyklus 1 bis 4: 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (32x)</p> <p>Zyklus 5 bis 9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)</p> <p>Untergrenze (GIMEMA): In fünfwöchigen Zyklen über 9 Zyklen</p> <p>Zyklus 1 bis 9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22 (4x pro Zyklus)</p>	<p>Obergrenze (VISTA): 52</p> <p>Untergrenze (GIMEMA): 36</p>
Melphalan		<p>In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen</p> <p>9 mg/m² KOF p. o.</p> <p>1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus</p>	36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Prednison		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p. o. 1x täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden Zyklus	36
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	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, 22	52
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen Obergrenze: 200 mg pro Tag p. o. Untergrenze: 100 mg pro Tag p. o. Täglich an 504 Tagen (42 Tage x 12 Zyklen)	504
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen; maximal 12 Zyklen (72 Wochen insgesamt) Obergrenze: 0,25 mg/kg KG täglich Untergrenze: 0,10 mg/kg KG täglich	48

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	
Prednison		In sechswöchigen Zyklen; maximal 12 Zyklen (72 Wochen insgesamt) 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	48
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p. o.: peroral.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22	16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.600 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
Bortezomib		40	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 3,5 mg	140 mg
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 17,1 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 114 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe	Obergrenze (VISTA): 52 Untergrenze (GIMEMA): 36	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 3,5 mg	Obergrenze (VISTA): 182 mg Untergrenze (GIMEMA): 126 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
Melphalan	Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	36	9 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 17,1 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 114 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	2.080 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	504	Obergrenze: 4 HKP zu je 50 mg Untergrenze: 2 HKP zu je 50 mg	Obergrenze: 100.800 mg Untergrenze: 50.400 mg
Melphalan		48	Obergrenze: 0,25 mg/kg KG x 77,0 kg = 19,25 mg 10 FTA zu je 2 mg	Obergrenze: 960 mg Untergrenze: 384 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
			Untergrenze: 0,10 mg/kg KG x 77,0 kg = 7,7 mg 4 FTA zu je 2 mg	
Prednison		48	2 mg/kg KG x 77,0 kg = 154 mg 8 TAB zu je 20 mg	7.680 mg
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: ATC: Anatomisch-technisch-chemische Klassifikation; DDD: Defined Daily Dose kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; DFL: Durchstechflasche TAB: Tabletten; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (8) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab wird in einer Dosierung von 16 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 1.232 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 3x 400 mg und 1x 100 mg Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 22 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 28.600 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 3,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 40 Behandlungstagen werden somit 140 mg verbraucht.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 17,1 mg pro Gabe. Das entspricht 9 Filmtabletten (FTA) zu je 2 mg (18 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 648 mg eingenommen.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 114 mg pro Gabe. Das sind 6 Tabletten (TAB) zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 3,5 mg Bortezomib entnommen werden. Beim VISTA-Regime (Obergrenze) ergeben sich bei 52 Behandlungstagen 182 mg Verbrauch. Beim GIMEMA-Regime (Untergrenze) werden ergeben sich bei 36 Behandlungstagen 126 mg als Verbrauch.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 17,1 mg pro Gabe. Das entspricht 9 FTA zu je 2 mg (18 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 648 mg eingenommen.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 114 mg pro Gabe. Das sind 6 TAB zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

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

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg eingenommen. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 6.825 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 2.080 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison***Thalidomid***

Thalidomid wird in einer Dosierung von 100 mg (Untergrenze) bzw. 200 mg (Obergrenze) p. o. pro Behandlungstag eingenommen. Bei 504 Behandlungstagen ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 50.400 mg bis 100.800 mg.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 0,10 mg/kg (Untergrenze) bzw. 0,25 mg/kg KG (Obergrenze) eingenommen. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 7,7 mg bzw. 19,25 mg pro Gabe. Das sind 4 bzw. 10 FTA zu je 2 mg (Untergrenze: 8 mg bzw. Obergrenze: 20 mg). Insgesamt werden bei 48 Behandlungstagen 384 mg bis 960 mg eingenommen.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG eingenommen. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 154 mg pro Gabe. Das sind 8 TAB zu je 20 mg (160 mg). Insgesamt werden bei 48 Behandlungstagen 7.680 mg eingenommen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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		
Bortezomib	1.643,25 € (Velcade®, 3,5 mg, N1, 1 St)	1.537,38 € (1,77 € ^a ; 90,57 € ^c ; 13,53 € ^d)
Daratumumab	1.979,51 € (Darzalex®, 400 mg, N1, 1 St)	1.867,96 € (1,77 € ^a ; 109,78 € ^c)
Daratumumab	506,67 € (Darzalex®, 100 mg, N1, 1 St)	477,46 € (1,77 € ^a ; 27,44 € ^c)
Melphalan	162,70 € (Alkeran®, 2 mg, 50 St)	87,13 € (1,77 € ^a ; 8,40 € ^c ; 65,40 € ^d)
Prednison	28,95 € ^b (Prednison acis®, 20 mg, N3, 100 St)	25,82 € (1,77 € ^a ; 1,36 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	1.643,25 € (Velcade®, 3,5 mg, N1, 1 St)	1.537,38 € (1,77 € ^a ; 90,57 € ^c ; 13,53 € ^d)
Dexamethason	187,70 € ^b (Dexamethason TAD®, 40 mg, N2, 50 St)	185,93 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	8.054,46 € (Revlimid®, 25 mg, N1, 21 St)	7.593,28 € (1,77 € ^a ; 459,41 € ^c)
Melphalan	162,70 € (Alkeran®, 2 mg, 50 St)	87,13 € (1,77 € ^a ; 8,40 € ^c ; 65,40 € ^d)

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
Prednison	28,95 € ^b (Prednison acis [®] , 20 mg, N3, 100 St)	25,82 € (1,77 € ^a ; 1,36 € ^c)
Thalidomid	499,25 € (Thalidomide Celgene [®] , 50 mg, N1, 28 St)	469,55 € (1,77 € ^a ; 27,93 € ^c)

a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V
b: Festbetrag Stufe 1
c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a
e: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2018.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex[®] 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex[®] 400 mg, N1, 1 Stück (9).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex[®] 100 mg, N1 beträgt 506,67 € 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 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 27,44 € Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 477,46 €

100 mg (1 Stück): 506,67 €- 27,44 €- 1,77 € = 477,46 €

Der AVP für Darzalex[®] 400 mg, N1 beträgt 1.979,51 € Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe 109,78 € und der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.867,96 €

400 mg (1 Stück): 1.979,51 €- 109,78 €- 1,77 € = 1.867,96 €

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade[®]) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1643,25 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 90,57 € zzgl. 13,53 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

3,5 mg (1 Stück): 1.643,25 €- 90,57 €- 13,53 €- 1,77 € = 1.537,38 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran[®]) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 162,70 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,40 € zzgl. 65,40 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

2 mg (50 Stück): 162,70 €- 8,40 €- 65,40 €- 1,77 € = 87,13 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison acis[®]) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 28,95 € reduziert um den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 1,36 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Velcade[®]) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1643,25 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 90,57 € zzgl. 13,53 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

3,5 mg (1 Stück): 1.643,25 €- 90,57 €- 13,53 €- 1,77 € = 1.537,38 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 162,70 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,40 € zzgl. 65,40 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

2 mg (50 Stück): 162,70 € – 8,40 € – 65,40 € – 1,77 € = 87,13 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison acis®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 28,95 € reduziert um den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 1,36 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

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 in Höhe von 8.054,46 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 459,41 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

25 mg (21 Stück): 8.054,46 € – 459,41 € – 1,77 € = 7.593,28 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,70 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

40 mg (50 Stück): 187,70 € – 1,77 € = 185,93 €

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison**Thalidomid**

Die Kosten für Thalidomid (Thalidomide Celgene®) 50 mg 28 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 499,25 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe 27,93 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

50 mg (28 Stück): 499,25 € – 27,93 € – 1,77 € = 469,55 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran[®]) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 162,70 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,40 € zzgl. 65,40 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

2 mg (50 Stück): 162,70 € – 8,40 € – 65,40 € – 1,77 € = 87,13 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison acis[®]) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 28,95 € reduziert um den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 1,36 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (9).

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

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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	40
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	Obergrenze (VISTA): 52 Untergrenze (GIMEMA): 36
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
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
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 15.02.2018 (Vorgangsnummer: 2017-08-15-D-310) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (10), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (11).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (10).

Daratumumab

Durch die Applikation von Daratumumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

Melphalan

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

Prednison

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (10).

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

Melphalan

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

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.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

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

Melphalan

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

Prednison

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: 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 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 8. Ergänzungsvereinbarung zum 01.06.2018 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 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro: 3.031 - 3.281 Patienten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 x 71,00 € = 1.562,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.734.422,00 €- 5.124.922,00 € <u>Folgejahre:</u> 2.797.613,00 €- 3.028.363,00 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	40 x 81,00 € = 3.240,00 €	9.820.440,00 €- 10.630.440,00 €
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Obergrenze (VISTA): 52 x 81,00 € = 4.212,00 € Untergrenze (GIMEMA): 36 x 81,00 € = 2.916,00 €	Obergrenze (VISTA): 12.766.572,00 €- 13.819.572,00 € Untergrenze (GIMEMA): 8.838.396,00 €- 9.567.396,00 €
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro: 3.031 - 3.281 Patienten
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie 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 3.2.2, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a)} : 3.031 - 3.281 Patienten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.789,48 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 405.515.913,88 €- 438.963.283,88 €
		<u>Folgejahre:</u> 79.057,42 €	<u>Folgejahre:</u> 239.623.040,02 €- 259.387.395,02 €
+ Bortezomib		61.495,20 € Für die Zyklen 1 – 9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10.	186.391.951,20 €- 201.765.751,20 € Für die Zyklen 1 – 9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10.
+ Melphalan		609,91 € Für die Zyklen 1 – 9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10.	1.848.637,21 €- 2.001.114,71 € Für die Zyklen 1 – 9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10.
+ Prednison		77,46 € Für die Zyklen 1 – 9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10.	234.781,26 €- 254.146,26 € Für die Zyklen 1 – 9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10.
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 195.972,05 € <u>Folgejahre:</u> 79.057,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.991.283,55 €- 642.984.296,05 € <u>Folgejahre:</u> 239.623.040,02 €- 259.387.395,02 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*: 3.031 - 3.281 Patienten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Obergrenze (VISTA): 79.943,76 €	Obergrenze (VISTA): 242.309.536,56 €- 262.295.476,56 €
+ Melphalan		Untergrenze (GIMEMA): 55.345,68 €	Untergrenze (GIMEMA): 167.752.756,08 €- 181.589.176,08 €
+ Prednison		609,91 €	1.848.637,21 €- 2.001.114,71 €
= Gesamtkosten		77,46 €	234.781,26 €- 254.146,26 €
		Obergrenze (VISTA): 80.631,13 €	Obergrenze (VISTA): 244.392.955,03 €- 264.550.737,53 €
		Untergrenze (GIMEMA): 56.033,05 €	Untergrenze (GIMEMA): 169.836.174,55 €- 183.844.437,05 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	98.712,64 €	299.198.011,84 €- 323.876.171,84 €
+ Dexamethason		371,86 €	1.127.107,66 €- 1.220.072,66 €
= Gesamtkosten		99.084,50 €	300.325.119,50 €- 325.096.244,50 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Obergrenze: 33.807,60 €	Obergrenze: 102.470.835,60 €- 110.922.735,60 €
+ Melphalan		Untergrenze: 16.903,80 €	Untergrenze: 51.235.417,80 €- 55.461.367,80 €
		Obergrenze: 871,30 €	Obergrenze: 2.640.910,30 €- 2.858.735,30 €
		Untergrenze: 348,52 €	Untergrenze: 1.056.364,12 €- 1.143.494,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a : 3.031 - 3.281 Patienten
+ Prednison		103,28 €	313.041,68 €- 338.861,68 €
= Gesamtkosten		Obergrenze: 34.782,18 € Untergrenze: 17.355,60 €	Obergrenze: 105.424.787,58 €- 114.120.332,58 € Untergrenze: 52.604.823,60 €- 56.943.723,60 €
<p><i>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.2, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</i></p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 22 Gaben insgesamt 66 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 22 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.867,96 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 477,46 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 133.789,48 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 79.057,42 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 40 Gaben zu je 2,47 mg über 9 Zyklen werden 40 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.537,38 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 61.495,20 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,1 mg notwendig (9 mg/m² KOF x 1,9 m²). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die

Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 87,13 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 609,91 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Prednison

Prednison wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 114 mg notwendig ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 6 TAB zu je 20 mg entnommen werden. Prednison steht in Packungen zu je 100 TAB zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 4.320 mg werden insgesamt 3 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 25,82 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 77,46 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Daratumumab 1.562,00 € im ersten Behandlungsjahr und 923,00 € in allen Folgejahren an. Für die Zubereitung von Bortezomib fallen für 40 Gaben über 9 Zyklen 3.240,00 € an.

Für Daratumumab ergeben sich für die GKV-Zielpopulation zusätzliche Kosten in Höhe von 4.734.422,00 € bis 5.124.922,00 € im ersten Behandlungsjahr und 2.797.613,00 € bis 3.028.363,00 € in allen Folgejahren. Für Bortezomib ergeben sich für die GKV-Zielpopulation zusätzliche Kosten in Höhe von 9.820.440,00 € und 10.630.440,00 € über 9 Zyklen.

Gesamtkosten ohne Zusatzkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 195.972,05 € im ersten Behandlungsjahr und 79.057,42 € in allen Folgejahren.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Kosten in Höhe von 593.991.283,55 € bis 642.984.296,05 € im ersten Behandlungsjahr und 239.623.040,02 € bis 259.387.395,02 € in allen Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 36 Gaben im GIMEMA-Regime (Untergrenze) bzw. 52 Gaben im VISTA-Regime (Obergrenze) zu je 2,47 mg werden 36 bzw. 52 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.537,38 € an. Die Kosten für 9 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 55.345,68 € bis 79.943,76 €

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,1 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 87,13 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 609,91 € für insgesamt 9 Zyklen.

Prednison

Prednison wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 114 mg notwendig ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 6 TAB zu je 20 mg entnommen werden. Prednison steht in Packungen zu je 100 TAB zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 4.320 mg werden insgesamt 3 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 25,82 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 77,46 € für insgesamt 9 Zyklen.

Zusatzkosten

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Bortezomib 2.916,00 € bis 4.212,00 € über 9 Zyklen an.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Kosten in Höhe von 12.766.572,00 € bis 13.819.572,00 € (Obergrenze VISTA) bzw. 8.838.396,00 € bis 9.567.396,00 € (Untergrenze GIMEMA) über 9 Zyklen.

Gesamtkosten ohne Zusatzkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten über 9 Zyklen in Höhe von 56.033,05 € bis 80.631,13 € über 9 Zyklen.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Kosten in Höhe von 244.392.955,03 € bis 264.550.737,53 € (Obergrenze VISTA) bzw. 169.836.174,55 € bis 183.844.437,05 € (Untergrenze GIMEMA) über 9 Zyklen.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Hartkapseln (HKP) zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.593,28 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 98.712,64 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason werden 2 Packungen Dexamethason TAD[®] 40 mg (50 Stück) benötigt. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,93 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 371,86 €

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 99.084,50 € Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Kosten in Höhe von 300.325.119,50 € bis 325.096.244,50 €

Thalidomid n Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

Thalidomid wird entweder in einer Dosierung von 100 mg oder 200 mg p. o. pro Tag verabreicht. Ein Zyklus dauert 42 Tage und es gibt maximal 12 Zyklen. Das ergibt insgesamt 504 Behandlungstage. Daraus folgt als Untergrenze ein Verbrauch von 50.400 mg und als Obergrenze ein Verbrauch von 100.800 mg. Thalidomid steht in einer Packung mit 28 HKP in der Wirkstärke 50 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 469,55 € und enthält 1.400 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 50.400 mg werden somit 36 Packungen benötigt und für den Verbrauch von 100.800 mg werden 72 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 16.903,80 € bis 33.807,60 € über alle 12 Zyklen.

Melphalan

Melphalan wird entweder in einer Dosierung von 0,10 mg/kg KG oder 0,25 mg/kg KG p. o. pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,0 kg erfolgt eine Dosierung von 7,7 mg bis 19,25 mg. Hierzu werden entweder 4 FTA zu je 2 mg oder 10 FTA zu je 2 mg verbraucht. Insgesamt über 12 Zyklen gibt es 48 Behandlungstage. Daraus folgt als Untergrenze über 12 Zyklen eine Gesamtmenge von 384 mg und als Obergrenze eine Gesamtmenge von 960 mg. Melphalan steht in einer Packung mit 50 FTA in der Wirkstärke 2 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 87,13 € und enthält 100 mg Wirkstoff. Für die Untergrenze werden somit 4 Packungen und für die Obergrenze 10 Packungen benötigt. Daraus folgen über alle 12 Zyklen Kosten für die GKV in Höhe von 348,52 € bis 871,30 €

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oral pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,0 kg erfolgt eine Dosierung von 154 mg. Hierzu werden 8 TAB zu je 20 mg verbraucht. Über 12 Zyklen gibt es 48 Behandlungstage. Daraus folgt eine Gesamtmenge von 7.680 mg Wirkstoff. Prednison steht in einer Packung mit 100 TAB in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 25,82 € und enthält 2.000 mg Wirkstoff. Es werden somit 4 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV in Höhe von 103,28 € über 12 Zyklen.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Gesamtkosten

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten über 12 Zyklen in Höhe von 17.355,60 € bis 34.782,18 €

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich Kosten in Höhe von 105.424.787,58 € bis 114.120.332,58 € (Obergrenze) bzw. 52.604.823,60 € bis 56.943.723,60 € (Untergrenze) über 12 Zyklen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Ausgehend von ca. 3.257 bis 3.009 Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

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

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie ALCYONE liegt bei 6,4 % in dem Studienarm mit Daratumumab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenzen

In einer Studie zur Patientenpräferenz, an der 282 Patienten mit Multiplem Myelom teilnahmen, war den Patienten eine Verlängerung der Lebenserwartung und der Wirksamkeit der Behandlung besonders wichtig (12). Eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison entspricht der Patientenpräferenz, da es durch die Therapiekombination mit Daratumumab zu einer zusätzlichen Verlängerung der Lebenserwartung (Gesamtüberleben: HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; $p \leq 0,0234$) siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1) im Vergleich zu der Therapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison alleine kommt.

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.

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten geringer anzunehmen sind, als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01. September 2018. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01. September 2018. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-090. Datum: 28. Mai 2018.* 2018.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.* 2018.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2017.* 2017.
4. Brinthen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. *Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients.* *Blood.* 2010;116(23):4745-53.
5. Palumbo A, Brinthen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. *Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial.* *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(34):5101-9.
6. Celgene Europe Limited. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: Juni 2018.* 2018.
7. Celgene Europe Limited. *Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2018.* 2018.
8. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017.* 2018.
9. Lauer-Fischer GmbH. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online 2018 [25.09.2018]. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.*
10. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015.* 2015.
11. 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 (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: Februar 2018.* 2018.
12. Mühlbacher AC, Lincke H-J, Nuebling M. *Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment.* *GMS Psycho-Social Medicine.* 2008;5:Doc10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (Stand der Information: September 2018) (1). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen.

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- 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.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

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 zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Dosierung

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind:

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg KG Darzalex[®], die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 3-21 anzuwenden ist.

Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des alle-3-Wochen Dosierungsschemas wird in der Woche 7 angewendet.	
b: Die erste Dosis des alle-4-Wochen Dosierungsschemas wird in der Woche 55 angewendet.	

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen **einmal** wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5. Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit Darzalex[®], siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Infusionsgeschwindigkeit

Nach der Verdünnung soll Darzalex[®] mit der in folgender Tabelle 3-22 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 3-22: 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 (Infusion-Related Reactions; IRR) auftreten.

b: Ein Verdünnungsvolumen von 500 ml soll nur verwendet werden, wenn während der ersten drei Stunden der ersten Infusion keine IRR Grad ≥ 1 aufgetreten sind. Anderenfalls ist mit einem Verdünnungsvolumen von 1.000 ml und den Anweisungen für die erste Infusion fortzufahren.

c: Eine Änderung der initialen Infusionsgeschwindigkeit bei den anschließenden Infusionen (d. h. ab der dritten Infusion) soll nur vorgenommen werden, wenn während einer endgültigen Infusionsgeschwindigkeit von ≥ 100 ml/Stunde bei den ersten zwei Infusionen keine IRR Grad ≥ 1 aufgetreten sind. Anderenfalls ist gemäß den Anweisungen für die zweite Infusion zu verfahren.

Abkürzungen: h: Stunde; IRR: Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction); 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 die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex® angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

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

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

Grad 3 (schwer): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, kann der erneute Start der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion auftrat, 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 3-22). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss Darzalex[®] dauerhaft abgesetzt werden.

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

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Infusion

Medikation vor der Infusion

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

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent), angewendet vor jeder Infusion von Darzalex[®] (siehe Abschnitt 5.1).

Dexamethason wird vor der ersten Infusion von Darzalex[®] intravenös angewendet. Vor den anschließenden Infusionen kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden. Zusätzliche Kortikoide als Teil weiterer Hintergrundregime (z. B. Prednison) sollen an Darzalex[®]-Infusionstagen nicht eingenommen werden, wenn Patienten Dexamethason als Prämedikation erhalten haben.

- Antipyretika (650 bis 1.000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Medikation nach der Infusion

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

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

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

Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Darzalex[®] kann schwere IRR verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

In klinischen Studien wurden IRR bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex[®] behandelten Patienten berichtet. Die IRR traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meist vom Grad 1-2. Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRR gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie. Um das

Risiko von IRR zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex[®] eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRR jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex[®] unterbrochen werden. Bei Bedarf sollen IRR medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) IRR auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex[®] ist umgehend und dauerhaft abzusetzen.

Um das Risiko verzögerter IRR zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach Darzalex[®] Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine entsprechende Medikation (z. B. inhalative Kortikoide, kurz- und langwirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Bei lebensbedrohlichen IRR ist die Behandlung mit Darzalex[®] dauerhaft abzusetzen.

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex[®] kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß der 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 die Zellzahl im Blut erhöhen 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 IgG1 κ -Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet. Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgG κ -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 entspricht 0,46 % bzw. 1,86 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 IgG1 κ -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 Darzalex[®] 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 Serum-Protein Elektrophorese und Immunfixations-Assays

Daratumumab kann durch SPE und IFE detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter M-Protein angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgG κ -Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der IMWG beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

Art der Anwendung

Darzalex[®] ist zur intravenösen Anwendung. Es 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 µm) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- Darzalex[®] nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen festgelegt.

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

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

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

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die tabellarische Zusammenfassung der in Part V, „V2 Additional Risk Minimisation Measures“ des EU-RMP angegebenen Zusammenfassung für zusätzliche risikominimierende Aktivitäten einschließlich der Elemente, die für den europäischen öffentlichen Beurteilungsreport EPAR vorgesehen sind. Wichtige identifizierte bzw. potentielle Risiken, die über Routinemaßnahmen behandelt bzw. ausreichend beschrieben sind, finden sich detailliert in Part V.1. „Routine Risk Minimisation Measures“ (Routine risikominimierende Maßnahmen) des EU-RMP wieder und werden an dieser Stelle nicht weiter spezifiziert.

Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Tabelle 3-23: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz bei Blutprodukt-typisierung (positiver Coombs Test)	Die Fachinformation von Darzalex® beschreibt in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise) und 4.5 (Wechselwirkungen) dieses Phänomen.	Um Verzögerungen in der Blutprodukt-bereitstellung bei transfusionspflichtigen Patienten, die Daratumumab erhalten, zu vermeiden, wurde im Rahmen der Zulassung die Bereitstellung von Schulungsmaterialien für Blutbanken/Labore und verschreibende Ärzte beauftragt. Ziel ist, über das Phänomen der Interferenz zu informieren, Methoden zur Vermeidung dieser zu beschreiben und auf die Wichtigkeit der Kommunikation zwischen verschiedenen Ärzten und Blutbanken/ Laboren hinzuweisen. Weiterhin beinhalten die Materialien einen Patientenausweis mit wichtigen Angaben zu seiner Behandlung mit Daratumumab, der seitens des verschreibenden Arztes an den Patienten ausgegeben wird. Die Inhalte der beauftragten Schulungsmaterialien wurden von der national zuständigen Arzneimitteloberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigt, einschließlich des Kommunikationsplans. Bereits zum initialen Launch 2016 wurde die Auflage entsprechend umgesetzt; dieses beinhaltet eine quartalsweise Versendung an neue potentielle Verordner sowie zweimal jährliche Updates an neue Labore.

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 09/2018) (1).

Janssen-Cilag International N.V. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 3.2 (Stand: 07/2018) (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: September 2018.* 2018.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 3.2 Issue Date: 04 July 2018. Document No.: EDMS-ERI-166214421.* 2018.