

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 B

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

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

Stand: 20.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1	11
3.1.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1	13
3.1.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2.....	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.4.1 Teilanwendungsgebiet B.1	34
3.2.4.2 Teilanwendungsgebiet B.2	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.5.1 Teilanwendungsgebiet B.1	40
3.2.5.2 Teilanwendungsgebiet B.2	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1	46
3.3.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1	84
3.3.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2	92
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101
3.3.3.1 Teilanwendungsgebiet B.1	101
3.3.3.2 Teilanwendungsgebiet B.2	104
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106
3.3.4.1 Teilanwendungsgebiet B.1	106
3.3.4.2 Teilanwendungsgebiet B.2	116

3.3.5	Angaben zu den Jahrestherapiekosten.....	126
3.3.5.1	Teilanwendungsgebiet B.1	126
3.3.5.2	Teilanwendungsgebiet B.2	138
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen.....	151
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	153
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	154
3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	155
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	155
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	166
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	167
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	169
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	171
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	171
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	172
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	173
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	174

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines Therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB Kriterien)	21
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung des ISS und des Revised-ISS	22
Tabelle 3-3: Prognose gemäß dem ISS und R-ISS	22
Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs	24
Tabelle 3-5: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2011 bis 2016 und Prognose für das Jahr 2020	30
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2011 bis 2016 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	31
Tabelle 3-7: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2017-2026	32
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-9: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2020.....	37
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-11: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2020.....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	104

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	107
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	113
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	113
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	117
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	123
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	123
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	126
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	138
Tabelle 3-30: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie	157
Tabelle 3-31: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	157
Tabelle 3-32: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	158
Tabelle 3-33: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	158
Tabelle 3-34: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a	159
Tabelle 3-35: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	167
Tabelle 3-36: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen	170
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	173

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2015/2016)	29
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016)	29
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016 je 100.000 Einwohner).....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AVP	Apothekenverkaufspreis
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
d. h.	das heißt
DFL	Durchstechflasche
dl	Deziliter
DTT	Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol
D-Pd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
D-Vd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLC	Free Light Chain
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HKP	Hartkapsel
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease and Related Health Problems)
IFE	Immunfixations-Assays
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
IRRs	Risiko infusionsbedingter Reaktionen
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
l	Liter
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MAH	Inhaber Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
mmol	Millimol
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
M-Protein	Monoklonales Protein
p.o.	peroral
PAES	Post-authorisation efficacy study
Pd	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
PFS	Progression Free Survival
PI	Proteasom-Inhibitor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
R-ISS	Revised ISS
SMM	Smoldering Multiple Myelom
SGB	Sozialgesetzbuch
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
TAB	Tablette
UE	Unerwünschtes Ereignis
Vd	Bortezomib und Dexamethason
VMP	Bortezomib, Melphalan und Prednison
V-Rd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Zulassung von Daratumumab durch die EU erfolgte am 23.06.2021 (Notification date) mit der folgenden Indikation:

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Hieraus ergeben sich die beiden im nachfolgenden getrennt beschriebenen Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2:

3.1.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für dieses Teilanwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet wie folgt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

3.1.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die vom G-BA für dieses Teilanwendungsgebiet festgelegte zVT lautet wie folgt:

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Auf Grundlage einer Beratungsanfrage durch Janssen-Cilag GmbH fanden am 14.10.2020 zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-223 und Beratungsanforderung 2020-B-227) zur Festlegung der zVT für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Weiteren: D-Pd) auf Basis der folgenden Anwendungsgebiete statt:

Beratungsanforderung 2020-B-223

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Beratungsanforderung 2020-B-227

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Aus den vorliegenden Niederschriften zu den gegenständlichen Beratungsanforderungen 2020-B-223 und 2020-B-227 lassen sich Implikationen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien der zu bewertenden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 ableiten (1).

Am 06.07.2021 erfolgte durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA eine Anpassung der zVT. Diese kurzfristige Änderung wurde der Janssen-Cilag GmbH erst mit Schreiben vom 13.07.2021, eingegangen am 15.07.2021, postalisch mitgeteilt (2). Vor diesem Hintergrund war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

3.1.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Auf Basis des vorläufigen Anwendungsgebietes, welches der Beratungsanforderung 2020-B-223 am 14.10.2020 zugrunde lag, definierte der G-BA für rezidierte und refraktäre Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI) erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, die folgenden Therapieoptionen als zVT (1):

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Das zu bewertende Teilanwendungsgebiet B.1 umfasst Patienten, die eine vorausgegangene Therapie erhalten haben und sich damit in der zweiten Therapielinie befinden. Die durch den G-BA definierte zVT umfasst grundsätzlich Therapieoptionen für Patienten ab der zweiten Therapielinie, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Damit schließt das, der Festlegung der zVT zugrunde liegende Anwendungsgebiet, über die zweite Therapielinie hinaus eine breitere Patientenpopulation ein. Nichtsdestotrotz kann die durch den G-BA festgelegte zVT vollständig auf das zu bewertende Teilanwendungsgebiet B.1 übertragen werden, da die Festlegung der zVT explizit auf Grundlage möglicher Therapieoptionen für Patienten mit mindestens einer Vortherapie erfolgte und damit explizit Therapieoptionen in und ab der zweiten Therapielinie abbildet (1).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Auf Basis des vorläufigen Anwendungsgebietes, welches der Beratungsanforderung 2020-B-227 am 14.10.2020 zugrunde lag, definierte der G-BA die folgende zVT (1):

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

Die Festlegung der aufgeführten zVT durch den G-BA gemäß der Niederschrift zur Beratungsanforderung B-227 erfolgte auf Grundlage eines vorläufigen Anwendungsgebietes.

Die durch den G-BA in der Beratungsanforderung definierte zVT ist auf das gegenständliche Teilanwendungsgebiet B.2 anwendbar.

Die Niederschrift zum gegenständlichen Beratungsgespräch hebt zudem hervor, dass durch die Hinzunahme der Therapieoptionen Pomalidomid und Dexamethason sowie Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht (1).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt Daten für den Vergleich gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Quelle wurde die Niederschrift der Beratungsanforderungen 2020-B-223 und 2020-B-227 durch den G-BA herangezogen (1).

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. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-223 und 2020-B-227. Datum: 14. Dezember 2020. 2020.
2. G-BA. Daratumumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Beratungsanforderungen 2020-B-223 und 2020-B-227. Hier: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. Datum: 13. Juli 2021. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die grundsätzliche Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.1 erfolgt für die Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 gemeinsam. Auch die Charakterisierung der Zielpopulation wird unter Einbezug der voneinander abzugrenzenden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 in einem gemeinsamen Abschnitt vorgenommen.

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 Fremdartigene 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 tödlich endende 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, Belastungsatemnot und je nach Ausprägung und Begleiterkrankung auch in weiteren Beschwerden resultiert (4).

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 (4, 5).
- Die Kompression des Rückenmarks aufgrund von Wirbelkörperbrüchen ist eine relativ häufige Komplikation des Myeloms, die bis zu 20 % der Myelom-Patienten betrifft (6). 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 (7). 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 (8, 9).

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) (10).

- 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 (11).
- In Studien zur Inzidenz einer peripheren Neuropathie konnte bei bis zu 20 % der Myelom-Patienten eine sensorische Neuropathie nachgewiesen werden (12). 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 (13).

Diagnosestellung

Das klinische Bild des Multiplen Myeloms ist heterogen und oft unspezifisch. Bis zu 75 % der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Krankheitssymptomen (14). Die häufigsten Symptome bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms sind (14):

- 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 (14) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (15). Der Beginn einer Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der SLiM-CRAB Kriterien erfüllt ist, siehe Tabelle 3-1 (14).

Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines Therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (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 (S)	Klonaler Plasmazellinhalt im Knochenmark >60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten (Li)	Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT (M)	>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 (14, 15).	

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 (≥ 60 %) klonale Plasmazellen im Knochenmark, **Li**=Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette) und **M** ≥ 1 fokale Läsion >1 cm in der Magnetresonanztomografie (MRT) Bildgebung. Bei den SLiM-Kriterien handelt es sich um Biomarker, die zur Therapieinitiierung beim Multiplen Myelom herangezogen werden.

Sowohl hinsichtlich der Prognose als auch hinsichtlich des Therapie-Ansprechens ist das Multiple Myelom abhängig von verschiedenen Faktoren. Diese schließen neben zytogenetischen Faktoren, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten auch explizit den Refraktäritätsstatus und die Anzahl der Vortherapien ein (16, 17). Die Unterteilung des Multiplen Myeloms erfolgt entlang des Internationalen Staging Systems (ISS) unter Einbezug der β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und des Serum-Albumin-Wertes in drei prognostische Stadien (14, 18-21). Seit 2016 wird zudem im Kontext des überarbeiteten ISS (Revised International Staging System; R-ISS) auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen zur Stadieneinteilung herangezogen (14). Tabelle 3-2 stellt das ISS dem R-ISS gegenüber.

Tabelle 3-2: Gegenüberstellung des ISS und des 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) l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS. Quelle: modifiziert nach Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 (14, 18).		

Sowohl die Stadieneinteilung des ISS als auch die Einteilung gemäß R-ISS korrespondieren mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten. Eine Gegenüberstellung der korrespondierenden Überlebenszeiten- und Raten beider Einteilungen wie in Tabelle 3-3 dargestellt, erlaubt die Ableitung eines positiven Entwicklungseffektes durch neu zugelassene Arzneimittel im Überleben seit Implementierung des ISS im Jahr 2005 (14).

Tabelle 3-3: Prognose gemäß dem ISS und R-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 (14).			

In der bewertungsrelevanten Zulassungsstudie APOLLO stellt das ISS neben der Anzahl der Vortherapien zur Randomisierung der Patienten einen der zwei Stratifikationsfaktoren dar.

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, die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität zu berücksichtigen. Die langfristigen Therapieziele sind die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival; PFS), die Vermeidung und Hinauszögerung neuer Myelom-bedingter Symptome sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens (14). In späteren Therapielinien sind alternative Behandlungsoptionen zunehmend ausgeschöpft, zudem verschlechtert sich mit jedem Rezidiv die Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben (22, 23). Die möglichst lange Aufrechterhaltung der Remission unter einer stabilen Therapie stellt daher ein weiteres relevantes Therapieziel dar.

In der Kontrolle des Therapieverlaufs wird kontinuierlich das Ansprechen überprüft, d. h. es soll eine möglichst tiefe und langanhaltende Remission erreicht werden. Mit den Responsekriterien der IMWG (15, 24, 25) wird die Wirkung der Therapie über konsentrierte Grenzwerte hinsichtlich des M-Proteins, des Freie Leichtketten (Free Light Chain; FLC)-Quotienten sowie des Anteils der klonalen Plasmazellen im Knochenmark bzw. des Vorhandenseins oder der Veränderung von Weichteilmanifestationen bestimmt.

Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung eine vollständige oder auch stringente vollständige Remission erreicht wurde, werden dennoch Tumorzellen detektiert. Das Erreichen eines kompletten Ansprechens stellt daher vor allem in den frühen Therapielinien kein alleiniges primäres Therapieziel mehr dar (26). Moderne Methoden erlauben heutzutage den Nachweis der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD). Während die MRD-Bestimmung bislang noch keinen Standard in der Verlaufskontrolle darstellt, hat sich diese als Endpunkt für die Messung der Tiefe der Remission in klinischen Studien bereits nachhaltig etabliert. Dabei konnte in zahlreichen Studien ein Zusammenhang zwischen der MRD-Negativität und dem progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zum Progress sowie zum Gesamtüberleben gezeigt werden (27-32). Wird ein sehr gutes klinisches Ansprechen (CR, stringent Complete Response (sCR)) zusätzlich mit einer weitergehenden Reduktion des Anteils der Myelomzellen an gesunden, kernhaltigen Knochenmarkszellen bis auf ein mit modernen Methoden nachweisbares Level von heute 1 Myelomzelle unter 1 Mio. kernhaltiger Knochenmarkszellen assoziiert, so kann es zu einer deutlich besseren Prognose führen.

In der Therapieentscheidung sind der Rezidiv- sowie Refraktäritätsstatus unbedingt zu berücksichtigen. Eine rezidierte Erkrankung tritt auf, wenn es nach einem initialen Therapieansprechen zu einem Progress kommt. Erfolgt ein Krankheitsprogress bereits während einer laufenden Therapie oder tritt der Krankheitsprogress nach einem Ansprechen der Erkrankung innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie auf, spricht man von einer rezidierten und refraktären Erkrankung. Spricht ein Patient auf eine Therapie initial nicht an, so ist er primär refraktär (14). Erleiden die Patienten die mit einer der aktuell verfügbaren, hochwirksamen Erstlinientherapieoptionen behandelt wurden ein Krankheitsrezidiv, so geht dies zumeist mit einer Resistenz gegenüber der eingesetzten Behandlungsoption einher. Der typische Erkrankungsverlauf des Multiplen Myeloms geht dabei einher mit dem Einsatz verschiedener nacheinander folgender Therapieregime. Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit von alternativen Therapieoptionen in höheren Therapielinien von äußerster Relevanz. Durch die, durch die Refraktärität zunehmend aggressivere Form eines Multiplen Myeloms, verkürzen sich innerhalb eines typischen Verlaufs sowohl die Phasen der Remission als auch die Zeit bis zum nachfolgenden Rezidiv (33). Dieser beschleunigte, fortschreitende und mit multipler Refraktärität einhergehende Krankheitsprogress stellt für die Patienten neben einer erheblichen Belastung zudem auch eine verschlechterte Prognose dar (15, 24, 25). Grundsätzlich erfolgt die Feststellung einer Krankheitsprogression unter Einbezug der IMWG Kriterien (Tabelle 3-4).

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

Kategorie	Kriterien
Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD)	Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen - mit Zunahme von $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir: - Serum-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 5 g/l; Serum-M-Protein-Zunahme ≥ 10 g/l ist ausreichend zur Klassifikation als PD, wenn der Ausgangswert der M-Komponente ≥ 50 g/l beträgt) und/oder - Urin-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 200 mg/24 h) und/oder - Für Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Differenz von "betroffener" und "nicht betroffener" FLC (absoluter Anstieg >10 mg/dl) - Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (der absolute Prozentwert muss $\geq 10\%$ betragen) - Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome oder Zunahme der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome Auftreten einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serumkalzium $>11,5$ mg/dl oder $> 2,65$ mmol/l), die einzig der proliferativen Plasmazellerkrankung zugeschrieben werden kann
Rezidiv	Ein klinisches Rezidiv muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: - Entwicklung neuer Plasmozytome im Weichteilgewebe oder Knochenläsionen - Deutlicher Anstieg der Menge an Plasmozytomen oder Knochenläsionen (Anstieg um 50% und mindestens 1 cm) - Hyperkalzämie ($>11,5$ mg/dl; $2,65$ mmol/l) - Abfall des Hb um ≥ 2 g/dl ($1,25$ mmol/l) Anstieg des Serum-Kreatinins um 2 mg/dl oder mehr (≥ 177 mmol/l)

Kategorie	Kriterien
Rezidiv nach kompletter Remission	Mindestens eines der folgenden Kriterien: - Wiederauftreten von Serum- oder Urin-M-Protein in der Immunfixation oder Elektrophorese - Entwicklung von mehr als 5 % Plasmazellen im Knochenmark Auftreten weiterer Anzeichen einer Progression (z.B. neue Plasmozytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalzämie)
Refraktärität	Krankheitsprogress während laufender Therapie oder im Zeitraum von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie
Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; h: Stunde; IMWG; International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; M-Protein: monoklonales Protein; PD: Progressive Disease; z.B.: zum Beispiel. Quelle: (24, 34).	

Charakterisierung der Zielpopulation

Wie in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt, ist die Zielpopulation gemäß der am 22.06.2021 ausgesprochenen Zulassung in zwei Teilanwendungsgebiete zu unterteilen. Die Differenzierung der beiden Teilanwendungsgebiete für D-Pd erfolgt primär entlang den in den entsprechenden Teilanwendungsgebieten B.1 und B.2 umfassten Patientenpopulationen. Dabei umfasst Teilanwendungsgebiet B.1 nur Zweitlinien-Patienten, die explizit Lenalidomid-refraktär sind, wohingegen in Teilanwendungsgebiet B.2 der Lenalidomid-Refraktäritätsstatus für die Patienten ab der dritten Therapielinie nicht zwingend erforderlich ist. Darüber hinaus unterscheiden sich die Teilanwendungsgebiete wie in 3.1.1 aufgeführt, anhand der jeweiligen korrespondierenden zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Teilanwendungsgebiet B.1

Die zu betrachtende Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet B.1 umfasst Lenalidomid-refraktäre, erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine vorausgegangene Therapie mit Lenalidomid und einem PI, erhalten haben. Daratumumab kann bei diesen Patienten zulassungskonform in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason angewendet werden.

Teilanwendungsgebiet B.2

Die zu betrachtende Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet B.2 umfasst erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien mit Lenalidomid und einem PI erhalten haben und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Daratumumab kann bei diesen Patienten zulassungskonform in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason angewendet werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten stellt das Multiple Myelom für die meisten Patienten noch immer eine unheilbare Krankheit dar (35). Im Rahmen neuer Optionen für potenzielle Wirkstoffkombinationen, insbesondere in den frühen Therapielinien, wird vermehrt auf den Einsatz des in der Behandlung des Multiplen Myeloms bereits etablierten Immunmodulators (IMiD) Lenalidomid zurückgegriffen (21, 36). Auf Basis vielversprechender Studienergebnisse ist zudem zu erwarten, dass der frühzeitige Einsatz von Lenalidomid als wesentlicher Bestandteil unterschiedlicher Kombinationstherapien in den kommenden Jahren weiter ansteigen wird. Mit dem Zuwachs an Patienten, die bereits in einer frühen Therapielinie mit Lenalidomid vorbehandelt wurden, geht ein erhöhter Anteil an Patienten einher, die potenziell bereits ab der zweiten Therapielinie eine Lenalidomid-Refraktärität aufweisen. Für dieses Patientenkollektiv ist ein erneuter Einsatz eines Lenalidomid-haltigen Regimes zur Kontrolle der Erkrankung ausgeschlossen, so dass lediglich eine limitierte Auswahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die zu beobachtende Entwicklung in der Behandlung des Multiplen Myeloms lässt erwarten, dass die Therapie Lenalidomid-refraktärer Patienten in der Zukunft eine zunehmende Herausforderung darstellen wird.

Mit der Wirkstoffkombination von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason steht eine neue, wirksame und Lenalidomid-freie Behandlungsoption für Patienten ab der zweiten Therapielinie zur Verfügung, die neben einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil auch eine tiefe Remission sowie eine Verhinderung und Verzögerung myelomassoziierter, unmittelbar patientenrelevanter Symptome erzielt. Mit einer 1-Jahres Gesamtüberlebensrate von über 80 % stellt D-Pd als Triple-Therapie zudem eine Therapieoption dar, die den ungedeckten therapeutischen Bedarf, in dem bisher noch unzureichend untersuchten Patientenkollektiv Lenalidomid-refraktärer Myelom-Patienten in frühen Therapielinien deckt (37).

Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Antimyelomtherapie eingeleitet wird. Damit soll bereits das erstmalige Auftreten akut bedrohlicher, schwerwiegender Symptome verhindert werden. Der Beginn einer nachfolgenden Antimyelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit einer für den Patienten drohenden Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte. Mit D-Pd steht den Patienten eine effektive Therapieoption zur Verfügung, die mit der Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie wirksam das bevorstehende Auftreten bedrohlicher, belastender Symptome verhindert und hinauszögert. Der therapeutische Nutzen manifestiert sich dabei sowohl in der Verzögerung der bevorstehenden Krankheitssymptomatik als auch in der Verhinderung myelomassoziierter patientenrelevanter Symptome bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression.

Die Wirkstoffkombination von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason ist geeignet, in einer Rezidivsituation durch die Verhinderung und Verzögerung von Symptomen, bei bekanntem und gut behandelbarem Verträglichkeitsprofil einen guten Allgemeinzustand aufrechtzuerhalten. Damit adressiert D-Pd explizit den ungedeckten therapeutischen Bedarf eines Patientenkollektives, welches sich nach Erhalt mindestens einer Vortherapie in einer besonders herausfordernden Therapiesituation einer progredient verlaufenden Erkrankung befindet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz und Prävalenz des Multiplem Myeloms

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebs-Register steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) werden daher die, durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellten Inzidenz- und Prävalenzschätzungen angeführt.

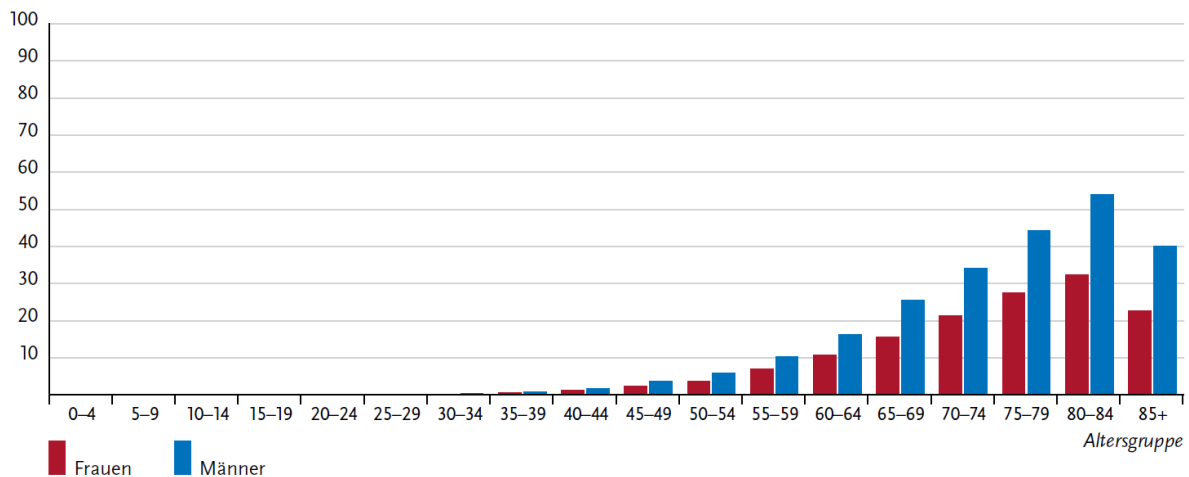
Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der aktuellen, im Jahr 2019 veröffentlichten und im Jahr 2020 korrigierten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2015/2016 basiert (38). Weiterhin ermöglicht das ZfKD eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2004 bis 2016. Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden.

Die Angaben zum „Multiplen Myelom“ erfolgen in der Datenbank des ZfKD auf Basis der Oberdiagnose mit der ICD-10 Kodierung C90 ohne eine Aufteilung in weitere relevante Unterdiagnosen. Die ICD-10 Kodierung C90 seinerseits umfasst jedoch neben dem Multiplen Myelom (C90.0) weiterhin die Plasmazellleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmazytom (C90.2) sowie das Solitäre Plasmazytom. Dabei stellt die weitaus größte Anzahl an der Diagnosegruppe C90 das Multiple Myelom mit der ICD-10 Kodierungen C90.0 dar. Da zur Bestimmung der spezifischen Prävalenzen und Inzidenzen der ICD-10 Kodierung C90.0 nur eine unzureichende Informationsgrundlage hinsichtlich der Anteile an der Oberdiagnose C90 identifiziert wurde, werden für die folgende Darstellung und Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms, die Daten des RKI aus der ZfKD Datenbank unverändert herangezogen. Da die Anzahl der Patienten mit einem Multiplen Myelom (C90.0) nur geringfügig von der durch die Oberdiagnose C90 erfassten Patientenzahl abweicht, stellt dieses Vorgehen eine adäquate Ableitung der relevanten Patientenpopulation sicher.

Vorbetrachtung des Multiplen Myeloms

An der Gesamtheit der verschiedenen onkologischen Erkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Lungen-, und Darmkrebs den Hauptanteil dar gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien (39). Innerhalb der sehr heterogenen und facettenreichen hämatologischen Neoplasien repräsentiert sich das Multiple Myelom hinter den Non-Hodgkin-Lymphomen und den Leukämien als dritthäufigste Erkrankung (39).

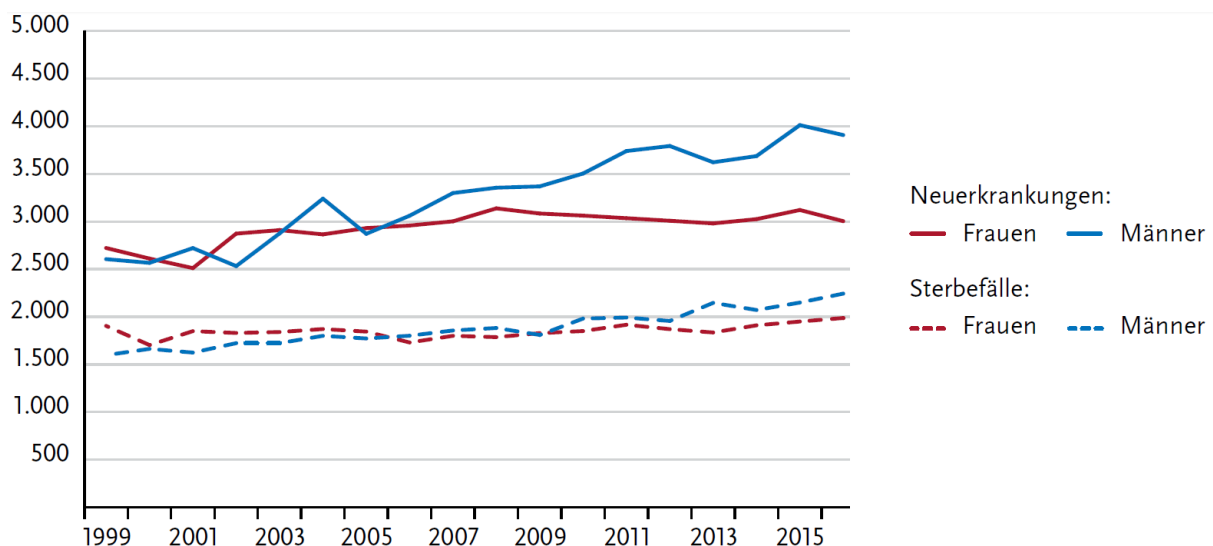
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (39).



Quelle: (39).

Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2015/2016)

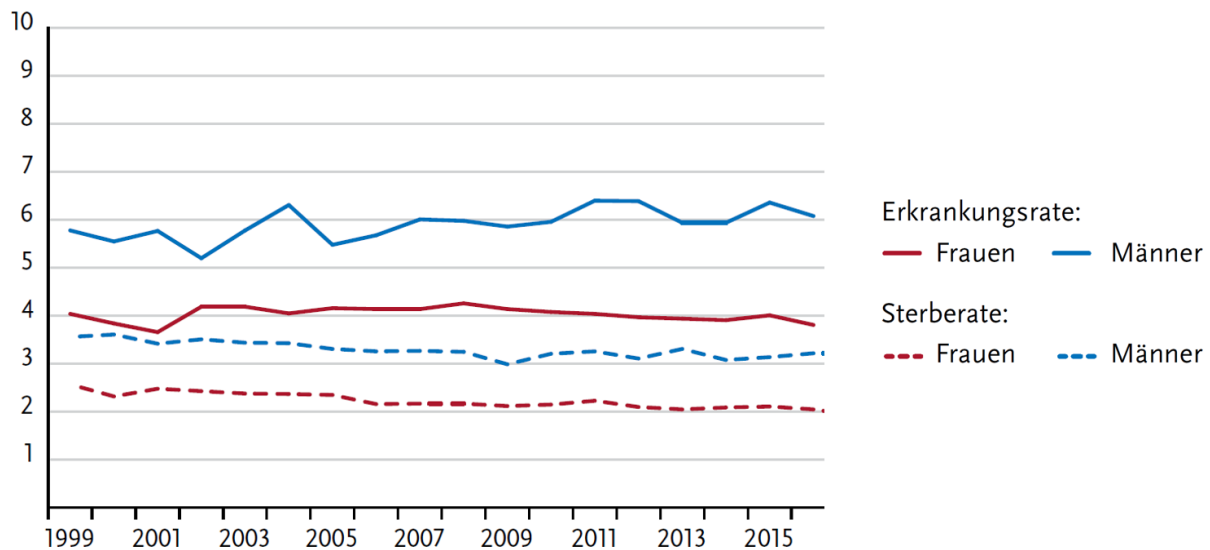
Für das Berichtsjahr 2016 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.910 und bei Frauen 3.000 (39). Diese Angaben sind vergleichbar mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenz für das Berichtsjahr 2016 (Letzte Aktualisierung 16.03.2021: Männer: 4.009, Frauen: 3.087 (40)). Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle zeigt für beide Geschlechter in den letzten zehn Jahren eine steigende Tendenz (Abbildung 3-1). Diese Zunahme beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter (14).



Quelle: (39).

Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016)

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate sind bei beiden Geschlechtern nahezu konstant.



Quelle: (39).

Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016 je 100.000 Einwohner)

Inzidenz des Multiplem Myeloms

Anhand der auf einer ZfKD Datenbank-Abfrage basierenden und nachfolgend dargelegten Fallzahlen für die Jahre 2011 bis 2016 ist generell festzustellen, dass die die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Multiplem Myelom tendenziell ansteigend ist und in der Gesamtschau mehr Männer als Frauen von dieser hämatologischen Neoplasie betroffen sind. Für das Berichtsjahr 2016 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 3.087 und für Männer 4.009, was zu einer Gesamtzahl von 6.912 Neuerkrankungen führt (40). Für die Prognose des Jahres 2020 schätzt das RKI, dass insgesamt 7.600 Patienten neu an der Oberdiagnose ICD-10 C90 erkranken (39).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2011 bis 2016 und Prognose für das Jahr 2020

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Prognose des RKI für 2020
Inzidenz, Fallzahlen							
Männer	3.760	3.770	3.692	3.710	4.129	4.009	4.400
Frauen	3.092	3.046	3.025	3.124	3.174	3.087	3.200
Gesamt	6.852	6.816	6.717	6.834	7.303	7.096	7.600
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Männer	9,6	9,6	9,4	9,3	10,3	9,9	
Frauen	7,5	7,4	7,3	7,6	7,6	7,4	
Gesamt	8,6	8,5	8,4	8,5	9,0	8,7	

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Prognose des RKI für 2020
Abkürzungen: RKI: Robert-Koch-Institut. Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 04.06.2021 – Inzidenz; Fallzahl (40) bzw. Rohe Rate (40) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2011-2016. Quelle: Prognose 2020 (39).							

Aufgrund der tendenziell steigenden Zunahme der Inzidenz für die Jahre 2011 bis 2016 prognostiziert das RKI auch für das Jahr 2020 eine weitere Zunahme an Neuerkrankungen. Diese prognostische 1-Jahres Inzidenz wird im weiteren Vorgehen neben einer Fortschreibung ab dem Berichtsjahr 2016 zur Herleitung einer Prognose für die folgenden 5 Jahre verwendet.

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Zur Darstellung der Prävalenz wurde die 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 aus der ZfKD Datenbank herangezogen. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmal erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2016 beläuft sich die Anzahl der Erkrankten auf 11.391 Männer und 9.175 Frauen, so dass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 20.566 beträgt (40).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2011 bis 2016 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	9.843	10.273	10.560	10.724	11.236	11.391
Frauen	8.659	8.794	8.857	8.908	9.195	9.175
Gesamt	18.502	19.067	19.417	19.632	20.431	20.566
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	24,5	26,1	26,7	26,9	27,7	28,0
Frauen	20,8	21,4	21,5	21,5	22,1	21,9
Gesamt	22,7	23,8	24,1	24,2	24,9	25,0
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 04.06.2021 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (40) bzw. Rohe Rate (40) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2011-2016.						

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

Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres Prävalenz bis zum Jahr 2026

Zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Zur Schätzung der zukünftigen Neuerkrankungen und Erkrankungen werden aus diesem Grunde die jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz und der 5-Jahres Prävalenz, basierend auf den Daten des RKI zu den Jahren 2011-2016 ermittelt und zur Prognose herangezogen. Der Änderung der Inzidenz liegt damit die Annahme einer Steigerungsrate von 0,70 % zugrunde. Für die Änderung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Änderungsrate von 2,14 % herangezogen. Verglichen mit der 2020 im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (D-490) ermittelten jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres Prävalenz von 1,43 % ist allgemein eine geringe Zunahme der Prävalenz festzustellen. Auch für die Steigerungsrate der Inzidenz lässt sich, verglichen mit einem Wert von 0,32 % im Jahr 2020, lediglich eine geringfügige Veränderung feststellen (41). Grundsätzlich bestehen bei der Annahme einer Steigerungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können. Abschließend kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ermittelte Steigerungsrate den Zuwachs der Patienten adäquat abbildet. Als Berechnungsgrundlage für die Fortschreibung der Inzidenz und 5-Jahres Prävalenz wird zum einen das Berichtsjahr 2016 für Prävalenz und Inzidenz und zum anderen die Prognose zur Inzidenz des RKI für das Jahr 2020 herangezogen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-7: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2017-2026

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Steigerung	Inzidenz auf Basis des Jahres 2016 fortgeschrieben									
0,70 %	7.146	7.196	7.246	7.297	7.348	7.399	7.451	7.503	7.556	7.609
	Inzidenz auf Basis der Prognose für 2020 fortgeschrieben									
0,70 %				7.600	7.653	7.707	7.761	7.722	7.815	7.870
Steigerung	Prävalenz auf Basis des Jahres 2016 fortgeschrieben									
2,14 %	21.006	21.456	21.915	22.384	22.863	23.352	23.852	24.362	24.884	25.416

Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2011-2016)

$$= \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2016}}{\text{Inzidenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{7.096}{6.852}} - 1 = 1,0070 - 1 = \mathbf{0,70\%}$$

Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2016): = $\text{Inzidenz 2016} \times 1,0070^n$

Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2020): = $\text{Inzidenz 2020} \times 1,0070^n$

Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 04.06.2021 (40) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-87+ ; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2011-2016 – eigene Berechnung (42).

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2011-2016) $= \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2016}}{\text{Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.566}{18.502}} - 1 = 1,0214 - 1 = \mathbf{2,14\%}$ Prognose Prävalenz (auf Basis des Jahres 2016): = Prävalenz 2016 $\times$ 1,0214ⁿ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 04.06.2021 (40) – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+ ; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2011-2016 – eigene Berechnung (42).										

Die auf Basis der Steigerungsrate von 0,70 % und dem Berichtsjahr 2016 für das Jahr 2020 ermittelte Inzidenz liegt mit 7.297 Neuerkrankungen etwas unter der durch das RKI prognostizierten Inzidenz von 7.600. Für das Jahr 2021 beläuft sich die geschätzte Inzidenz je nach Berechnungsgrundlage auf 7.348 (Grundlage Berichtsjahr 2016) bzw. 7.653 (Prognose RKI 2020) Neuerkrankungen (Tabelle 3-7).

Auf Basis der für die 5-Jahres Prävalenz berechneten Steigerungsrate von 2,14 % ergibt sich für das aktuelle Jahr 2021 eine 5-Jahres-Prävalenz von 22.863 (Tabelle 3-7). Für die 5-Jahres Prävalenz liegen keine Prognosen des RKI vor, so dass lediglich das Berichtsjahr 2016 als Berechnungsgrundlage zur Fortschreibung dient und keine weiteren Referenzwerte herangezogen werden können. Analog zu anderen Nutzenbewertungsverfahren in der gegenständlichen Indikation des Multiplen Myeloms, wie beispielsweise dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (2019-10-01-D-490) kann jedoch auf Grund der Plausibilität der Inzidenzschätzung eine hinreichend genaue Schätzung der Prognose anhand der 5-Jahres-Prävalenz angenommen werden (41).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Die Darstellung von Abschnitt 3.2.4 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

3.2.4.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Tabelle 3-8: 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	ca. 724 bis 1186 Patienten (ca. 955 Patienten im Mittel)	ca. 638 bis 1.045 Patienten (ca. 842 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (42).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anforderungen an die Bestimmung der Zielpopulation

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Basierend auf dem zugelassenen Teilanwendungsgebiet B.1 für Daratumumab ergeben sich für die gegenständliche Nutzenbewertung Implikationen für die Herleitung der Zielpopulation. Folglich umfasst diese für das Teilanwendungsgebiet B.1:

- Erwachsene Patienten mit Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom
- Patienten die eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine relevanten Daten aus öffentlich zugänglichen Quellen vor, welche diese spezifische Patientenpopulation für den deutschen Versorgungskontext adäquat abbilden könnten. Mit dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (D-456) liegt jedoch ein aktueller G-BA Beschluss zu einer vergleichbaren Zielpopulation aus dem Jahr 2019 vor (43). Die durch den G-BA quantifizierte Zielpopulation bezieht sich dabei auf Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Für die Quantifizierung der Zielpopulation im gegenständlichen Teilanwendungsgebiet B.1 der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Herleitung jedoch ausschließlich für Patienten, die lediglich eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Die Bestimmung der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B.1 wird daher auf Grundlage einer Berechnung basierend auf zwei Beschlüssen aus den Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (D-456) und zum Wirkstoff Elotuzumab (D-490) vorgenommen (43, 44). Unter Einbezug der Quantifizierung einer Patientenpopulation ab der zweiten Therapielinie und einer Quantifizierung der Patientenpopulation ab der dritten Therapielinie, wird eine Extrapolation der Zielpopulation vorgenommen, welche lediglich die Patienten in der zweiten Therapielinie umfasst.

Analog zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab, wird das bereits durch den G-BA anerkannte Vorgehen zur Anwendung der berechneten Steigerungsrate für die 5-Jahres-Prävalenz auf die im Jahr 2019 (D-456) und im Jahr 2020 (D-490) durch den G-BA quantifizierten Zielpopulationen angewandt (45, 46).

Aktuelle G-BA Beschlüsse

Mit dem Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren (D-456) zum Wirkstoff Pomalidomid am 05.12.2019 und dem Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren (D-490) zum Wirkstoff Elotuzumab am 02.04.2020 liegen aktuelle Beurteilungen des G-BA vor, aus denen die relevante GKV-Zielpopulation in der zweiten Therapielinie abgeleitet werden kann. In den gegenständlichen Beschlüssen umfasst die Anzahl der GKV-Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben ca. 3.060 bis 3.450 Patienten (43).

Die Anzahl der GKV-Patienten mit rezidierten und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, umfasst ca. 2500 Patienten (44).

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2021

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 wird die ermittelte Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 2,14 % (Tabelle 3-7) auf die bereits durch die G-BA Beschlüsse zugrunde liegenden Patientenzahlen in den entsprechenden Anwendungsgebieten angewandt. Im Kontext der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B.1 von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason kann eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz hinreichend genau auf einen Zuwachs der Patienten in der entsprechenden Therapielinie hinweisen.

Mit Anwendung der Steigerungsrate auf die vom G-BA im Jahr 2019 festgelegte Anzahl von ca. 3.060 bis 3.450 GKV-Patienten (43) ergibt sich für das Jahr 2021 folgende Spanne für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer vorausgegangenen Therapie:

$$3.060 \times 1,0214^2 = \mathbf{3.192}$$

$$3.450 \times 1,0214^2 = \mathbf{3.599}$$

Für Patienten die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ergibt sich für das Jahr 2021 nach Anwendung der Steigerungsrate von 2,14 % auf die vom G-BA im Jahr 2020 festgelegte Anzahl von ca. 2.500 Patienten (44) folgende Populationsgröße:

$$2.500 \times 1,0214 = \mathbf{2.554}$$

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Lenalidomid refraktären Patienten die lediglich eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen PI erhalten haben erfolgt, nach Anwendung der Steigerungsrate, eine Subtraktion der in den vorliegenden Beschlüssen quantifizierten Patientenanzahlen. Zur Extrapolation einer Zweitlinien-Population wird die Anzahl der Patienten ab der dritten Therapielinie aus dem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren D-490 von der Anzahl der Patienten ab der zweiten Therapielinie aus dem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren D-456 abgezogen. Damit ergibt sich für die relevante GKV-Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B.1 die folgende Spanne für die Anzahl an Patienten:

$$3.192 - 2554 = \mathbf{638}$$

$$3.599 - 2554 = \mathbf{1045}$$

Insgesamt umfasst die GKV-Zielpopulation der Lenalidomid-refraktären Patienten in der zweiten Therapielinie für das Teilanwendungsgebiet B.1 damit eine Spanne von ca. 638 bis 1.045 Patienten. Im Mittel beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation somit ca. 842 Patienten. Grundsätzlich wird das Vorgehen auf Grundlage der aktuell vorliegenden Beschlüsse aus den Jahren 2019 und 2020 als adäquat und geeignet angesehen, um eine realistische Schätzung der gegenständlichen GKV-Zielpopulation für D-Pd in der zweiten Therapielinie für das Jahr 2021 abzuleiten.

Bestimmung der Zielpopulation 2021

Abschließend muss die im vorausgegangenen Schritt erhaltene GKV-Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland hochgerechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 83,2 Millionen (Stand 30.09.2020) (47) und 73,3 Millionen Versicherte in der GKV (48) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,1 % (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2020

2020	
Gesamtbevölkerung Deutschlands ^a	83.190.556
GKV-Versicherte insgesamt ^b	73.274.000
Anteil GKV-Versicherter %	88,1%
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (47). b: basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (48). Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (42).	

Basierend auf einer GKV-Zielpopulation von ca. 638 bis 1.045 Patienten resultiert damit eine Zielpopulation in Höhe von ca. 724 bis 1186 Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine Therapie mit einem PI und Lenalidomid erhalten haben und Lenalidomid-refraktär sind. (Tabelle 3-9).

3.2.4.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Tabelle 3-10: 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	ca. 2.898 Patienten	ca. 2.554 Patienten
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (42).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anforderungen an die Bestimmung der Zielpopulation

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Basierend auf dem zugelassenen Teilanwendungsgebiet B.2 für Daratumumab ergeben sich für die gegenständliche Nutzenbewertung Implikationen für die Herleitung der Zielpopulation. Folglich umfasst diese für das Teilanwendungsgebiet B.2:

- Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom
- Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben
- Patienten, die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine relevanten Daten aus öffentlich zugänglichen Quellen vor, die diese spezifische Patientenpopulation für den deutschen Versorgungskontext abbilden könnten. Mit dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (D-490) liegt jedoch ein aktueller G-BA Beschluss zu einer vergleichbaren Zielpopulation aus dem Jahr 2020 vor (44). Die durch den G-BA quantifizierte Zielpopulation bezieht sich dabei auf rezidierte und refraktäre Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Für die Quantifizierung der Zielpopulation im gegenständlichen Teilanwendungsgebiet B.2 der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Herleitung für eine zu dem G-BA Beschluss aus dem Jahr 2020 vergleichbare Patientenpopulation. Die Bestimmung der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B.2 wird daher auf Grundlage des Beschlusses zum Wirkstoff Elotuzumab (D-490) vorgenommen (44).

Analog zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid wird das bereits durch den G-BA anerkannte Vorgehen zur Anwendung der berechneten Steigerungsrate für die 5-Jahres-Prävalenz auf die im Jahr 2020 (D-490) durch den G-BA quantifizierten Zielpopulationen angewandt (45).

Aktueller G-BA Beschluss

Mit dem Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren (D-490) zum Wirkstoff Elotuzumab am 02.04.2020, liegt eine aktuelle Beurteilung des G-BA vor, aus der die relevante GKV-Zielpopulation ab der dritten Therapielinie abgeleitet werden kann. In dem gegenständlichen Beschluss umfasst die Anzahl der GKV-Patienten gemäß der Zulassung von Elotuzumab mit rezidierten und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ca. 2500 Patienten (44).

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2021

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 wird die ermittelte Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 2,14 % (Tabelle 3-7) auf die, bereits durch den G-BA Beschluss zugrunde liegende Patientenzahl in den entsprechenden Anwendungsgebieten angewandt. Im Kontext der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B.2 von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason kann eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz hinreichend genau auf einen Zuwachs der Patienten in den entsprechend höheren Therapielinie hinweisen.

Für Patienten die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ergibt sich für das Jahr 2021 nach Anwendung der Steigerungsrate auf die vom G-BA im Jahr 2020 festgelegte Anzahl von ca. 2.500 Patienten (44) folgende Populationsgröße:

$$2.500 \times 1,0214 = \mathbf{2.554}$$

Insgesamt umfasst die GKV-Zielpopulation der Patienten ab der dritten Therapielinie für das Teilanwendungsgebiet B.2 damit ca. 2.554 Patienten. Grundsätzlich wird das Vorgehen auf Grundlage des aktuell vorliegenden Beschlusses aus dem Jahr 2020 als adäquat und geeignet angesehen, um eine realistische Schätzung der gegenständlichen GKV-Zielpopulation für D-Pd ab der dritten Therapielinie für das Jahr 2021 abzuleiten.

Bestimmung der Zielpopulation 2021

Abschließend muss die im vorausgegangenen Schritt erhaltene GKV-Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland hochgerechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 83,2 Millionen (Stand 30.09.2020) (47) und 73,3 Millionen Versicherte in der GKV (48) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,1 % (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2020

2020	
Gesamtbevölkerung Deutschlands^a	83.190.556
GKV-Versicherte insgesamt^b	73.274.000
Anteil GKV-Versicherter %	88,1%
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (47). b: basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (48). Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (42).	

Basierend auf einer GKV-Zielpopulation von ca. 2.554 Patienten resultiert damit eine Zielpopulation in Höhe von ca. 2.898 Patienten (Tabelle 3-11).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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.

Die Darstellung von Abschnitt 3.2.5 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

3.2.5.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Tabelle 3-12: 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 in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.	Kein Zusatznutzen	ca. 638 bis 1.045 Patienten (ca. 842 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (42).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Daratumumab wurde für das Teilanwendungsgebiet B.1 in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Für die Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet B.1 liegt kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.5.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Tabelle 3-13: 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 in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	ca. 2.554 Patienten
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (42).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Daratumumab wurde für das Teilanwendungsgebiet B.2 in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Für die gesamte Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet B.2 liegt ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und 3.2.2 sowohl medizinische Handbücher und Leitlinien als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen.

Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebietes werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C90 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2026 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD. Die Prognose für die 1-Jahres Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2026 wird ausgehend von der vom RKI gemachten Prognose für das Jahr 2020, die in der öffentlich zugänglichen Gesundheitsberichterstattung des Bundes aufgeführt ist, berechnet.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden die Beschlüsse des G-BA zum Wirkstoff Pomalidomid (D-456) und zum Wirkstoff Elotuzumab (D-490) herangezogen (43, 44).

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.* Br J Haematol. 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. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma.* Expert Review of Hematology. 2014;7:113-25.
6. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma.* Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21:1231-46.
7. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders.* Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18:673-88.
8. 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.
9. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options.* Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1779-88.
10. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) 2020;* [accessed 05.07.2021]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.

11. 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.
12. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. Br J Haematol. 2011;154:76-103.
13. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. International Journal of Cardiology. 2015;203:305-6.
14. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom 2018*; [accessed 05.07.2021]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
15. 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.
16. Majer IM, Castaigne JG, Palmer S, DeCosta L, Campioni M. *Modeling Covariate-Adjusted Survival for Economic Evaluations in Oncology*. Pharmacoeconomics. 2019;37(5):727-37.
17. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol. 2013;88(3):226-35.
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. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc. 2004;79:867-74.
20. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. *CORRIGENDUM: Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study*. Leukemia. 2012;26(1):149-57.
21. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. *Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study*. Leukemia. 2017;31(1):115-22.
22. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
23. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2019;20(1):57-73.
24. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;20:1467-73.
25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46.

26. Majithia N, Rajkumar SV, Lacy MQ, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. *Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents*. Leukemia. 2016;30(11):2208-13.
27. 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.
28. 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.
29. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. *Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(2):69-77.
34. Kyle R, Rajkumar S. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia. 2009;23(1):3-9.
35. Bird SA, Boyd K. *Multiple myeloma: an overview of management*. Palliat Care Soc Pract. 2019;13:1178224219868235.
36. Moreau P, Zamagni E, Mateos MV. *Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide*. Blood Cancer J. 2019;9(4):38.
37. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Langversion 1.01 (Konsultationsfassung) – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 018/035OL*. 2021.
38. RKI. Robert Koch Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe 2019*. 2019.
39. RKI. Robert Koch Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. Multiples Myelom. 12. Ausgabe 2019*. 2019.
40. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Jahre 2011-2016*. 2021.

41. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3 B Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.* 2019.
42. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Cilag - Berechnung der Zielpopulation.* 2021.
43. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom).* Stand: 05. Dezember 2019 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_BAnz.pdf.
44. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason).* Stand: 02. April 2020 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf.
45. 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 Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason).* Stand: 02. April 2020 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf.
46. 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 Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom).* Stand: 05. Dezember 2019 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf.
47. Destatis. *Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Stand 04.01.2021* 2020; [accessed 04.06.2021]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
48. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln.* 2021; [accessed 22.03.2021]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Darstellung von Abschnitt 3.3 erfolgt für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.5 getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6), die Beschreibung der Informationsbeschaffung (Abschnitt 3.3.7) sowie die Darstellung der Referenzliste für Abschnitt 3.3 (Abschnitt 3.3.8) erfolgen für beide Teilanwendungsgebiete gemeinsam.

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 3-28 und Tabelle 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-29 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Die im obenstehenden Kasten vermerkte Darstellung der Tabellenverweise kann durch die Darstellung beider Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 von der üblichen Nummerierung der Abschnitte und Tabellen gemäß Modulvorlage abweichen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

3.3.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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 Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <u>Folgejahre:</u> 1
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	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)
		4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21		
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	13	4
		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Dexamethason		Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Peg. lip. Doxorubicin		30 mg/m² an Tag 4 für 8 Zyklen	8	1
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 10 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15 <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 bis 4 <u>Folgejahre:</u> 2
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 28 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22		
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1 und 2 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Ab Zyklus 13: 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahr:</u> 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4-6 <u>Folgejahre:</u> 4
Lenalidomid		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 und 22	13	4
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Im 1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF an den Tagen 1 und 2 Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen: 56 mg/m ² KOF <u>Folgejahr:</u> 56 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	13	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-3 <u>Folgejahre:</u> 1
Bortezomib		1,3 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21-Tage-Zyklen)	8	4
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei 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 Pomalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1800 mg in vierwöchigen Zyklen. In den Wochen 1 bis 8 (Zyklus 1 bis 2) erfolgen wöchentliche Gaben (8 Gaben). In den Wochen 9 bis 24 (Zyklen 3 bis 6) erfolgt die Gabe einmal alle zwei Wochen (4 Zyklen x 2 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklen 7 bis 13) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen (7 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 14+) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (1).

Die Gabe von Pomalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 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 oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Pomalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (1).

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Für Bortezomib ergeben sich somit 32 und für Dexamethason 64 Behandlungstage pro Jahr (2).

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 oral 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 (3).

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

Die Gabe von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in einer Dosierung von 1,3 mg/m² zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Bei 8 Behandlungszyklen zu je 4 Behandlungstagen ergeben sich 32 Behandlungstage insgesamt pro Jahr (2).

Peg. lip. Doxorubicin wird in einer Dosierung von 30 mg/m² an Tag 4 des 21-Tage-Zyklus angewandt. Daraus ergeben sich 8 Behandlungstage insgesamt (4).

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 30 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 26 Behandlungstagen. Ab Zyklus 3 wird zusätzlich 40 mg Dexamethason oral an den Tagen 8 und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 22 Behandlungstage und in allen Folgejahren 26 Behandlungstage (5).

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib wird intravenös über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (1, 2, 8, 9, 15 und 16) im 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus beginnt die Gabe mit 20 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2. An den Tagen 8, 9, 15 und 16 wird die Behandlung mit 27 mg/m² fortgesetzt. In den Zyklen 2 bis 12 werden 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. Ab dem 13. Behandlungszyklus wird Carfilzomib in einer Dosierung von 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16 gegeben. Das entspricht 76 Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr und 52 Behandlungstage im zweiten Behandlungsjahr.

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Das ergibt 52 Behandlungstage (6).

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib wird intravenös über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (1, 2, 8, 9, 15 und 16) im 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus beginnt die Gabe mit 20 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2. An den Tagen 8, 9, 15 und 16 wird die Behandlung mit 56 mg/m² fortgesetzt. In den folgenden Zyklen werden 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. Das entspricht 78 Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr und 78 Behandlungstage im zweiten Behandlungsjahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 verabreicht. Das ergibt 104 Behandlungstage (6).

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen mit einer Dosierung von 1800 mg subkutan. Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 8 wöchentlich (insgesamt 8 Dosen), in den Wochen 9 bis 24 alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Lenalidomid und Dexamethason erfolgt analog zu Daratumumab in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben.

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und 52 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (1).

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in einer Dosierung von 1800 mg subkutan. Die Zyklen 1 bis 8 sind dreiwöchentlich. Ab Zyklus 9 sind vierwöchentliche Zyklen vorgesehen. Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 9 wöchentlich (insgesamt 9 Dosen), in den Wochen 10 bis 24 alle 3 Wochen (insgesamt 5 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 21 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib 4 Behandlungstage pro Zyklus, also 32 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 8 Behandlungstage pro Zyklus und 64 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason vorgegeben (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	32
Dexamethason		Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	64
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1 und 2 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Ab Zyklus 13: 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahr:</u> 27 mg/m² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m²: 2 27mg/m²: 74 <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m²: 52
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Im 1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF an den Tagen 1 und 2 Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen: 56 mg/m ² KOF <u>Folgejahr:</u> 56 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m ² : 2 56 mg/m ² : 76 <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m ² : 78
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	104

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21- Tage-Zyklen)	32
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	64
<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>			
Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan.			

3.3.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <u>Folgejahre:</u> 1
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Dexamethason		Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg (20 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre) 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 10 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15 <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 bis 4 <u>Folgejahre:</u> 2
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 28 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22		
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr</u> Zyklus 1 & 2: 10 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 20 mg/kg KG 1x täglich an Tag 1 <u>Folgejahre:</u> 20 mg/kg KG 1x täglich an Tag 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <u>Folgejahre:</u> 1
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 28 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an Tag 1 40 mg p.o. an den Tagen 8, 15 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an Tag 1 40 mg p.o. an den Tagen 8, 15 und 22		
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1 und 2 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Ab Zyklus 13: 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahr:</u> 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4-6 <u>Folgejahre:</u> 4
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Im 1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF an den Tagen 1 und 2 Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen: 56 mg/m ² KOF <u>Folgejahr:</u> 56 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	13	8
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <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)
		<u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen		
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-3 <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		1,3 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21-Tage-Zyklen)	8	4
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan.				

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

In Tabelle 3-16 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei 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 Pomalidomid und Dexamethason***

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1800 mg in vierwöchigen Zyklen. In den Wochen 1 bis 8 (Zyklus 1 bis 2) erfolgen wöchentliche Gaben (8 Gaben). In den Wochen 9 bis 24 (Zyklen 3 bis 6) erfolgt die Gabe einmal alle zwei Wochen (4 Zyklen x 2 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklen 7 bis 13) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen (7 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 14+) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (1).

Die Gabe von Pomalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 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 oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Pomalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (1).

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason***

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Für Bortezomib ergeben sich somit 32 und für Dexamethason 64 Behandlungstage pro Jahr (2).

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 oral 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 (3).

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Die Gabe von Pomalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 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 oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Pomalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (3).

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 30 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 26 Behandlungstagen. Ab Zyklus 3 wird zusätzlich 40 mg Dexamethason oral an den Tagen 8 und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 22 Behandlungstage und in allen Folgejahren 26 Behandlungstage (5).

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Die Gabe von Elotuzumab erfolgt in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 über 2 Zyklen. Ab Zyklus 3 wird Elotuzumab in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 verabreicht. Daraus ergeben sich 8 Behandlungstage im ersten Therapiejahr mit 10 mg/kg und 11 Behandlungstage mit 20 mg/kg. In allen Folgejahren ergeben sich hieraus 13 Behandlungstage mit 20 mg/kg.

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 19 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 13 Behandlungstagen. Ab Zyklus 3 wird zusätzlich 40 mg Dexamethason oral an den Tagen 8, 15 und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 33 Behandlungstage und in allen Folgejahren 39 Behandlungstage (5).

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib wird intravenös über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (1, 2, 8, 9, 15 und 16) im 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus beginnt die Gabe mit 20 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2. An den Tagen 8, 9, 15 und 16 wird die Behandlung mit 27 mg/m² fortgesetzt. In den Zyklen 2 bis 12 werden 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. Ab dem 13. Behandlungszyklus wird Carfilzomib in einer Dosierung von 27 mg/m² an den Tagen 1, 2, 15 und 16 gegeben. Das entspricht 76 Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr und 52 Behandlungstage im zweiten Behandlungsjahr.

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Das ergibt 52 Behandlungstage (6).

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib wird intravenös über drei Wochen an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (1, 2, 8, 9, 15 und 16) im 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus beginnt die Gabe mit 20 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2. An den Tagen 8, 9, 15 und 16 wird die Behandlung mit 56 mg/m² fortgesetzt. In den folgenden Zyklen werden 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. Das entspricht 78 Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr und 78 Behandlungstage im zweiten Behandlungsjahr.

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 verabreicht. Das ergibt 104 Behandlungstage (6).

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen mit einer Dosierung von 1800 mg subkutan. Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 8 wöchentlich (insgesamt 8 Dosen), in den Wochen 9 bis 24 alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Lenalidomid und Dexamethason erfolgt analog zu Daratumumab in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben.

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und 52 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (1).

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in einer Dosierung von 1800 mg subkutan. Die Zyklen 1 bis 8 sind dreiwöchentlich. Ab Zyklus 9 sind vierwöchentliche Zyklen vorgesehen. Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 9 wöchentlich (insgesamt 9 Dosen), in den Wochen 10 bis 24 alle 3 Wochen (insgesamt 5 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 21 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an.

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib 4 Behandlungstage pro Zyklus, also 32 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 8 Behandlungstage pro Zyklus und 64 Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason vorgegeben (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	32
Dexamethason		Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	64
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg (20 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre) 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 10 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15 <u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 28 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg: 30 40 mg: 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg: 26 40 mg: 26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr</u> Zyklus 1 & 2: 10 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 20 mg/kg KG 1x täglich an Tag 1 <u>Folgejahre:</u> 20 mg/kg KG 1x täglich an Tag 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10 mg/kg: 8 20 mg/kg: 11 <u>Folgejahre:</u> 20 mg/kg: 13
Pomalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 4 mg 1x täglich an den Tagen 1 - 21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 28 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an Tag 1 40 mg p.o. an den Tagen 8, 15 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an Tag 1 40 mg p.o. an den Tagen 8, 15 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg: 19 40 mg: 33 <u>Folgejahre:</u> 28 mg: 13 40 mg: 39

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1 und 2 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Ab Zyklus 13: 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahr:</u> 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m ² : 2 27mg/m ² : 74 <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m ² : 52
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Im 1. Zyklus: 20 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 2 Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen: 56 mg/m² KOF <u>Folgejahr:</u> 56 mg/m² KOF an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m²: 2 56 mg/m²: 76 <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m²: 78
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	104
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 – 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21- Tage-Zyklen)	32
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	64

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
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. Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan.			

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

3.3.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13		<u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Pomalidomid		273	4 mg	1.092 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	32	1,3 mg/m² KOF x 1,90 m² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	32	1,3 mg/m² KOF x 1,9 m² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Peg. lip. Doxorubicin		8	30 mg/m² KOF x 1,9 m² = 57 mg	456 mg
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.100 mg <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg: 30 40 mg: 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg: 26 40 mg: 26	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg 40 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg x 30 = 840 mg 40 mg x 22 = 880 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg x 26 = 728 mg 40 mg x 26 = 1.040 mg
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m²: 2 27 mg/m²: 74 <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m²: 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m² KOF x 1,90 m² = 38 mg Ab Tag 8: 27 mg/m² KOF x 1,90 m² = 51,30 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg Ab Tag 8: 3.796,20 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Folgejahre:</u> 27 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 51,30 mg	<u>Folgejahre:</u> 2.667,60 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m ² : 2 56 mg/m ² : 76 <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m ² : 78	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 38 mg Ab Tag 8: 56 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 106,40 mg <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 106,40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg Ab Tag 8: 8.086,40 mg <u>Folgejahre:</u> 8.299,20 mg
Dexamethason		104	20 mg	2.080 mg
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 37.800 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		32	1,3 mg/m² KOF x 1,90 m² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg
Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (7) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,90 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (DFL) zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Pomalidomid

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Das entspricht jeweils einer Tablette (TAB) zu je 40 mg. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 2.080 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason****Bortezomib*

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 32 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 80 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg eingenommen. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Bei 64 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin*Bortezomib*

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,9 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt. Bei 4 Gaben pro Zyklus ergeben sich insgesamt 32 Gaben pro Jahr und somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 80 mg.

Peg. lip. Doxorubicin

Peg. lip. Doxorubicin (Caelyx®) wird mit 30 mg/m² an Tag 4 eines jeden Zyklus dosiert. Bei einer Körperoberfläche von 1,9 m² ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 57 mg. Daraus ergibt sich bei 8 Gaben ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 456 mg.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Elotuzumab*

Elotuzumab wird je Gabe mit 10 mg/kg dosiert, so dass unter Berücksichtigung eines KG von 77 kg die Wirkstoffmenge je Dosis 770 mg Elotuzumab beträgt. Diese Menge kann aus zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 30 Gaben im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.100 mg. In den Folgejahren beträgt der Verbrauch 20.020 mg bei 26 Gaben.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 840 mg bei 30 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 22 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 880 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 728 mg und der 40 mg bei 1.040 mg mit 26 Gaben.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Carfilzomib*

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 27 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 51,30 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.796,20 mg. Für die Folgejahre 2.667,60 mg.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason*Carfilzomib*

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 56 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 106,40 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg, einer DFL zu 30 mg und zwei DFL zu 10 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.086,40 mg. Für die Folgejahre 8.299,20 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Daratumumab*

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*Daratumumab*

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 37.800 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 32 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 80 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 64 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 1.280 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg.

3.3.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13		<u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Pomalidomid		273	4 mg	1.092 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	32	1,3 mg/m² KOF x 1,90 m² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	273	4 mg	1.092 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30	10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.100 mg
		<u>Folgejahre:</u> 26		<u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg: 30 40 mg: 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg x 30 = 840 mg 40 mg x 22 = 880 mg
		<u>Folgejahre:</u> 28 mg: 26 40 mg: 26	<u>Folgejahre:</u> 28 mg 40 mg	<u>Folgejahre:</u> 28 mg x 26 = 728 mg 40 mg x 26 = 1.040 mg
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10 mg/kg: 8 20 mg/kg: 11	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. & 2. Zyklus: 10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. & 2. Zyklus: 6.160 mg
		<u>Folgejahre:</u> 20 mg/kg: 13	Ab dem 3. Zyklus: 20 mg/kg KG x 77 kg = 1.540 mg <u>Folgejahre:</u> 20 mg/kg KG x 77 kg x 77 kg = 1.540 mg	Ab dem 3. Zyklus: 16.940 mg <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Pomalidomid		273	4 mg	1.092 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg: 19 40 mg: 33 <u>Folgejahre:</u> 28 mg: 13 40 mg: 39	28 mg 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28 mg x 19 = 532 mg 40 mg x 33 = 1.320 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg x 13 = 364 mg 40 mg x 39 = 1.560 mg
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m ² : 2 27 mg/m ² : 74 <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m ² : 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 38 mg Ab Tag 8: 27 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 51,30 mg <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 51,30 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg Ab Tag 8: 3.796,20 mg <u>Folgejahre:</u> 2.667,60 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m²: 2 56 mg/m²: 76 <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m²: 78	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m² KOF x 1,90 m² = 38 mg Ab Tag 8: 56 mg/m² KOF x 1,90 m² = 106,40 mg <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m² KOF x 1,90 m² = 106,40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg Ab Tag 8: 8.086,40 mg <u>Folgejahre:</u> 8.299,20 mg
Dexamethason		104	20 mg	2.080 mg
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 37.800 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bortezomib	Therapien erhalten haben	32	1,3 mg/m² KOF x 1,90 m² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg
Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (7) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,90 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (DFL) zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Pomalidomid

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Das entspricht jeweils eine Tablette (TAB) zu je 40 mg. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 2.080 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason****Bortezomib*

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 32 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 80 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg eingenommen. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Bei 64 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.280 mg.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason*Pomalidomid*

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Das entspricht jeweils eine Tablette (TAB) zu je 40 mg. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 2.080 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

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

Elotuzumab wird je Gabe mit 10 mg/kg KG dosiert, so dass unter Berücksichtigung eines KG von 77 kg die Wirkstoffmenge je Dosis 770 mg Elotuzumab beträgt. Diese Menge kann aus zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 30 Gaben im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.100 mg. In den Folgejahren beträgt der Verbrauch 20.020 mg bei 26 Gaben.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 840 mg bei 30 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 22 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 880 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 728 mg und der 40 mg bei 1.040 mg mit 26 Gaben.

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

Elotuzumab wird in den ersten beiden Zyklen in einer Dosierung von 10 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77 kg ergeben sich 770 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus zwei 400 mg zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 8 Gaben ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 6.160 mg. In den folgenden Zyklen wird Elotuzumab in einer Dosierung von 20 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77 kg ergeben sich 1.540 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus vier DFL zu je 400 mg entnommen werden. Daraus ergibt sich im ersten Jahr ein Verbrauch von 16.940 mg und in den Folgejahren von 20.020 mg.

Pomalidomid

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 532 mg bei 19 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 33 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 1.320 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 364 mg mit 13 Gaben und der 40 mg bei 1.560 mg mit 39 Gaben.

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

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 27 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 51,30 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.796,20 mg. Für die Folgejahre 2.667,60 mg.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg.

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

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 56 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 106,40 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg, einer DFL zu 30 mg und zwei DFL zu 10 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.086,40 mg. Für die Folgejahre 8.299,20 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg.

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

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 37.800 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 32 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 80 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 64 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 1.280 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg.

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

3.3.3.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex®, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 ^a)
Pomalidomid	9.061,21 € (Imnovid®, 4 mg, 21 St)	8.542,53 € (1,77 ^a + 516,91 ^b)
Dexamethason	187,76 € ^d (Dexamethason TAD®, 40 mg, 50 St)	185,99 € (1,77 ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	1.039,39 € (Bortezomib Hexal®, 2,5 mg, N1, 1 St)	988,82 € (1,77 ^a + 48,80 ^c)
Dexamethason	118,61 € ^d (Dexamethason TAD®, 20 mg, N3, 50 St)	116,84 € (1,77 ^a)
Dexamethason	187,76 € ^d (Dexamethason TAD®, 40 mg, N3, 50 St)	185,99 € (1,77 ^a)
Dexamethason	79,25 € (Dexamethason-ratiopharm®, 4 mg, N3, 100 St)	77,48 € (1,77 ^a)
Peg. lip. Doxorubicin	776,39 € (Caelyx® 20 mg, N1, 1 Stück)	732,25 € (1,77 ^a + 42,37 ^c)
Lenalidomid	8.330,89 € (Revlimid®, 25 mg, 21 St)	7.853,92 € (1,77 ^a + 475,20 ^b)
Pomalidomid	9.061,21 € (Imnovid®, 4 mg, 21 St)	8.542,53 € (1,77 ^a + 516,91 ^b)
Elotuzumab	1.557,64 € (Empliciti®, 400 mg, N1, 1 St)	1.470,19 € (1,77 ^a + 85,68 ^b)
Carfilzomib	1.277,20 € (Kyprolis®, 60 mg, N1, 1 St)	1.205,33 € (1,77 ^a + 70,10 ^b)
Carfilzomib	644,12 € (Kyprolis®, 30 mg, N1, 1 St)	607,30 € (1,77 ^a + 35,05 ^b)
Carfilzomib	222,08 € (Kyprolis®, 10 mg, N1, 1 St)	208,63 € (1,77 ^a + 11,68 ^b)
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex®, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 ^a)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. d: Festbetrag. e: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2021) (8).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Zur Errechnung des Netto-AVP der 1.800 mg subkutanen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,59 € - 1,77 € = 5.807,82 €

Pomalidomid

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

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

Dexamethason

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

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

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.07.2021 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

3.3.3.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex®, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 ^a)
Pomalidomid	9.061,21 € (Imnovid®, 4 mg, 21 St)	8.542,53 € (1,77 ^a + 516,91 ^b)
Dexamethason	187,76 € ^d (Dexamethason TAD®, 40 mg, 50 St)	185,99 € (1,77 ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	1.039,39 € (Bortezomib Hexal®, 2,5 mg, N1, 1 St)	988,82 € (1,77 ^a + 48,80 ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dexamethason	118,61 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N3, 50 St)	116,84 € (1,77 ^a)
Dexamethason	187,76 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, 50 St)	185,99 € (1,77 ^a)
Dexamethason	79,25 € (Dexamethason-ratiopharm [®] , 4 mg, N3, 100 St)	77,48 € (1,77 ^a)
Lenalidomid	8.330,89 € (Revlimid [®] , 25 mg, 21 St)	7.853,92 € (1,77 ^a + 475,20 ^b)
Pomalidomid	9.061,21 € (Imnovid [®] , 4 mg, 21 St)	8.542,53 € (1,77 ^a + 516,91 ^b)
Elotuzumab	1.557,64 € (Empliciti [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.470,19 € (1,77 ^a + 85,68 ^b)
Carfilzomib	1.277,20 € (Kyprolis [®] , 60 mg, N1, 1 St)	1.205,33 € (1,77 ^a + 70,10 ^b)
Carfilzomib	644,12 € (Kyprolis [®] , 30 mg, N1, 1 St)	607,30 € (1,77 ^a + 35,05 ^b)
Carfilzomib	222,08 € (Kyprolis [®] , 10 mg, N1, 1 St)	208,63 € (1,77 ^a + 11,68 ^b)
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 ^a)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. d: Festbetrag. e: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom AVP notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2021) (8).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels***Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason******Daratumumab***

Zur Errechnung des Netto-AVP der 1.800 mg subkutanen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,59 € - 1,77 € = 5.807,82 €

Pomalidomid

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

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

Dexamethason

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

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

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.07.2021 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**3.3.4.1 Teilanwendungsgebiet B.1**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Pomalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	8
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 4 Ab Zyklus 3: 2 <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid		-	-	-
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
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1-12: 6 Ab dem 13. Zyklus: 4 <u>Folgejahre:</u> 4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 <u>Folgejahre:</u> 52
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 <u>Folgejahre:</u> 78
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Lenalidomid		-	-	-
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
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Abkürzungen; bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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 20.08.2020 (Vorgangsnummer 2020-08-20-D-521) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (9), 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 Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (10).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Bortezomib

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

Dexamethason

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Bortezomib

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

Peg. lip. Doxorubicin

Durch die Applikation von pegyliertem liposomalen Doxorubicin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Elotuzumab

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Carfilzomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Die für eine Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Carfilzomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Daratumumab

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

Bortezomib

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

Dexamethason

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 10. Ergänzungsvereinbarung zum 01.03.2020 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 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 (9).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			
Daratumumab		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-
Dexamethason		-	-
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	8 x 81,00 € = 648,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 x 71,00 € = 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 26 x 71,00 € = 1.846,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 x 81,00 € = 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 52 x 81,00 € = 4.212,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 x 81,00 € = 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 78 x 81,00 € = 6.318,00 €
Dexamethason		-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-

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
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.4.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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 Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-	-
Pomalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-	-
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 4 Ab Zyklus 3: 2 <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> Zyklen 1 & 2: 4 Ab Zyklus 3: 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13
Pomalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1-12: 6 Ab dem 13. Zyklus: 4 <u>Folgejahre:</u> 4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 <u>Folgejahre:</u> 52
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 <u>Folgejahre:</u> 78
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-	-
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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 20.08.2020 (Vorgangsnummer 2020-08-20-D-521) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (9), 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 Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (10).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Bortezomib

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

Dexamethason

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Elotuzumab

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Elotuzumab

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

Pomalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Carfilzomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Die für eine Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Carfilzomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (9).

Daratumumab

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

Bortezomib

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

Dexamethason

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 10. Ergänzungsvereinbarung zum 01.03.2020 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 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 (9).

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-
Pomalidomid		-	-
Dexamethason		-	-

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-
Dexamethason		-	-
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-
Dexamethason		-	-
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 x 71,00 € = 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 26 x 71,00 € = 1.846,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 x 71,00 € = 1.349,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €
Pomalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 x 81,00 € = 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 52 x 81,00 € = 4.212,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 x 81,00 € = 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 78 x 81,00 € = 6.318,00 €
Dexamethason		-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-

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
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu den Jahrestherapiekosten

3.3.5.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 € <u>Folgejahre:</u>	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 € <u>Folgejahre:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
	Therapie erhalten haben	75.501,66 €			75.501,66 €
+ Pomalidomid		111.052,89 €	-	-	111.052,89 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 245.004,73 € <u>Folgejahre:</u> 186.926,53 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 245.004,73 € <u>Folgejahre:</u> 186.926,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	31.642,24 €	-	2.592,00 €	34.234,24 €
+ Dexamethason		233,68 €	-	-	233,68 €
= Gesamtkosten		31.875,92 €	-	2.592,00 €	34.467,92 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		102.472,94 €	-	-	102.472,94 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits	31.642,24 €	-	2.592,00 €	34.234,24 €
Peg. lip. Doxorubicin		17.574,00 €	-	648,00 €	18.222,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
= Gesamtkosten	mindestens eine Therapie erhalten haben	49.216,24 €	-	3.240,00 €	52.456,24 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.341,40 € <u>Folgejahre:</u> 78.295,88 €
Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 418,43 € <u>Folgejahre:</u> 340,95 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 418,43 € <u>Folgejahre:</u> 340,95 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 190.730,79 € <u>Folgejahre:</u> 178.891,79 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.860,79 € <u>Folgejahre:</u> 180.737,79 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.826,28 € <u>Folgejahre:</u> 62.677,16 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 96.982,28 € <u>Folgejahre:</u> 66.889,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 193.299,22 € <u>Folgejahre:</u> 165.150,10 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 199.455,22 € <u>Folgejahre:</u> 169.362,10 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.103,50 € <u>Folgejahre:</u> 173.931,42 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.421,50 € <u>Folgejahre:</u> 180.249,42 €
Dexamethason		350,52 €	-	-	350,52 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.454,02 € <u>Folgejahre:</u> 174.281,94 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.772,02 € <u>Folgejahre:</u> 180.599,94 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Lenalidomid	Therapie erhalten haben	102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Erstes Behandlungsjahr: 121.964,22 € Folgejahre: 75.501,66 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 121.964,22 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
Bortezomib		31.642,24 €	-	2.592,00 €	34.234,24 €
Dexamethason		245,61 €	-	-	245,61 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 153.852,07 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €	-	<u>Erstes Behand- lungsjahr:</u> 2.592,00 € <u>Folgejahre</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 156.444,07 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel***Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason****Daratumumab*

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (DFL) zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.579,86 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €.

Pomalidomid

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Pro Packung mit 4 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 8.542,53 € an. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich Kosten in Höhe von 111.052,89 €.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Das entspricht jeweils einer Tablette (TAB) zu je 40 mg. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 2.080 mg pro Jahr. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich Kosten in Höhe von 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 245.004,73 € und in den Folgejahren in Höhe von 186.926,53 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason****Bortezomib*

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.642,24 € für insgesamt 8 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an 64 Behandlungstagen zu je 20 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 1.280 mg Verbrauch über 8 Zyklen. Dexamethason TAD[®] steht in der Wirkstärke 20 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 20 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 20 mg enthält insgesamt 1.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 233,68 € für 8 Zyklen

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 2.592,00 € über 8 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 31.875,92 € über 8 Zyklen.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 34.467,92 € über 8 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 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. 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 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 102.472,94 € pro Jahr.

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin***Bortezomib***

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.642,24 € für insgesamt 8 Zyklen.

Peg. lip. Doxorubicin

Pro Gabe werden 57 mg peg. lip Doxorubicin benötigt. Diese Menge kann aus 3 Packungen zu je 20 mg entnommen werden. Bei 8 Zyklen ergeben sich daraus insgesamt 24 Packungen Verbrauch pro Jahr. Pro Packung mit 20 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 732,25 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 17.574,00 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 3.240,00 € über 8 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 49.216,24 € über 8 Zyklen.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 52.456,24 € über 8 Zyklen.

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

Elotuzumab wird je Gabe mit 10 mg/kg KG dosiert, so dass unter Berücksichtigung eines KG von 77 kg die Wirkstoffmenge je Dosis 770 mg Elotuzumab beträgt. Diese Menge kann aus zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 30 Gaben im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.100 mg. In den Folgejahren beträgt der Verbrauch 20.020 mg bei 26 Gaben. Pro DFL mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.470,19 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 88.211,40 € und in den Folgejahren auf 76.449,88 €.

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 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 840 mg bei 30 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 22 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 880 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 728 mg und der 40 mg bei 1.040 mg mit 26 Gaben. Pro Packung mit 4 mg (100 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,48 € an. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 418,43 € und in den Folgejahren auf 340,95 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 2.130,00 € und in den Folgejahren 1.846,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 190.730,79 € und in den Folgejahren 178.891,79 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 192.860,79 € und in den Folgejahren in Höhe von 180.737,79 € pro Jahr.

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 27 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 51,30 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.796,20 mg. Für die Folgejahre 2.667,60 mg. Pro DFL mit 10 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 208,63 € an. Pro DFL mit 30 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 607,30 € an. Pro DFL mit 60 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.205,33 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 90.826,28 € und in den Folgejahren auf 62.677,16 €.

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 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 6.156,00 € und in den Folgejahren 4.212,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 193.299,22 € und in den Folgejahren 165.150,10 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 199.455,22 € und in den Folgejahren in Höhe von 169.362,10 € pro Jahr.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 56 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 106,40 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg, einer DFL zu 30 mg und zwei DFL zu 10 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.086,40 mg. Für die Folgejahre 8.299,20 mg. Pro DFL mit 10 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 208,63 € an. Pro DFL mit 30 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 607,30 € an. Pro DFL mit 60 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.205,33 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 171.103,50 € und in den Folgejahren auf 173.931,42 €.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 350,52 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 6.318,00 € und in den Folgejahren 6.318,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 171.454,02 € und in den Folgejahren 174.281,94 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 177.772,02 € und in den Folgejahren in Höhe von 180.599,94 € pro Jahr.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.579,86 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Pro Packung mit 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 236,052,80 € und in den Folgejahren in Höhe von 177.974,60 € pro Jahr.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*Daratumumab*

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 37.800 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 21 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 121.964,22 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.642,24 € für insgesamt 8 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 64 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 1.280 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 245,61 € für insgesamt 8 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 2.592,00 € an

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 153.852,07 € und in den Folgejahren 75.501,66 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 156.444,07 € und in den Folgejahren in Höhe von 75.501,66 € pro Jahr.

3.3.5.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €			<u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
+ Pomalidomid		111.052,89 €	-	-	111.052,89 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 245.004,73 € <u>Folgejahre:</u> 186.926,53 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 245.004,73 € <u>Folgejahre:</u> 186.926,53 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	31.642,24 €	-	2.592,00 €	34.234,24 €
+ Dexamethason		233,68 €	-	-	233,68 €
= Gesamtkosten		31.875,92 €	-	2.592,00 €	34.467,92 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		102.472,94 €	-	-	102.472,94 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Pomalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	111.052,89 €	-	-	111.052,89 €
Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		111.424,87 €	-	-	111.424,87 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 € <u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.341,40 € <u>Folgejahre:</u> 78.295,88 €
Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapekosten pro Patient in Euro
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 418,43 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 418,43 €
		<u>Folgejahre:</u> 340,95 €			<u>Folgejahre:</u> 340,95 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 190.730,79 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.860,79 €
		<u>Folgejahre:</u> 178.891,79 €		<u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Folgejahre:</u> 180.737,79 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.211,40 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.349,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 89.560,40 €
		<u>Folgejahre:</u> 76.449,88 €		<u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Folgejahre:</u> 77.372,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi- ekosten pro Patient in Euro
Pomalidomid		111.052,89 €	-	-	111.052,89 €
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 340,95 € <u>Folgejahre:</u> 263,47 €	-	-	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 340,95 € <u>Folgejahre:</u> 263,47 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 199.605,24 € <u>Folgejahre:</u> 187.766,24 €	-	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 1.349,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 200.954,24 € <u>Folgejahre:</u> 188.689,24 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 90.826,28 € <u>Folgejahre:</u> 62.677,16 €	-	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 96.982,28 € <u>Folgejahre:</u> 66.889,16 €
Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 193.299,22 € <u>Folgejahre:</u> 165.150,10 €	-	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 199.455,22 € <u>Folgejahre:</u> 169.362,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.103,50 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.421,50 €
		<u>Folgejahre:</u> 173.931,42 €		<u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Folgejahre:</u> 180.249,42 €
Dexamethason		350,52 €	-	-	350,52 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.454,02 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.772,02 €
		<u>Folgejahre:</u> 174.281,94 €		<u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Folgejahre:</u> 180.599,94 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €			<u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 €
		<u>Folgejahre:</u> 177.974,60 €			<u>Folgejahre:</u> 177.974,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben	Erstes Behandlungs-jahr: 121.964,22 € Folgejahre: 75.501,66 €	-	-	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 121.964,22 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
Bortezomib		31.642,24 €	-	2.592,00 €	34.234,24 €
Dexamethason		245,61 €	-	-	245,61 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 153.852,07 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €	-	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 2.592,00 € <u>Folgejahre</u> -	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 156.444,07 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (DFL) zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.579,86 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €.

Pomalidomid

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Pro Packung mit 4 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 8.542,53 € an. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich Kosten in Höhe von 111.052,89 €.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Das entspricht jeweils 1 Tablette (TAB) zu je 40 mg. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 2.080 mg pro Jahr. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich Kosten in Höhe von 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 245.004,73 € und in den Folgejahren in Höhe von 186.926,53 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib in Kombination mit Dexamethason****Bortezomib*

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.642,24 € für insgesamt 8 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an 64 Behandlungstagen zu je 20 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 1.280 mg Verbrauch über 8 Zyklen. Dexamethason TAD® steht in der Wirkstärke 20 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 20 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD® mit 50 TAB zu je 20 mg enthält insgesamt 1.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 233,68 € für 8 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 2.592,00 € über 8 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 31.875,92 € über 8 Zyklen.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 34.467,92 € über 8 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 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. 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 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 102.472,94 € pro Jahr.

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

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 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 4 mg enthält insgesamt 84 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 84 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 8.542,53 € an. In einem Jahr werden 1.092 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 111.052,89 €. 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 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 111.424,87 € pro Jahr.

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

Elotuzumab wird je Gabe mit 10 mg/kg KG dosiert, so dass unter Berücksichtigung eines KG von 77 kg die Wirkstoffmenge je Dosis 770 mg Elotuzumab beträgt. Diese Menge kann aus zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 30 Gaben im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.100 mg. In den Folgejahren beträgt der Verbrauch 20.020 mg bei 26 Gaben. Pro DFL mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.470,19 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 88.211,40 € und in den Folgejahren auf 76.449,88 €.

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 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 840 mg bei 30 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 22 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 880 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 728 mg und der 40 mg bei 1.040 mg mit 26 Gaben. Pro Packung mit 4 mg (100 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,48 € an. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 418,43 € und in den Folgejahren auf 340,95 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 2.130,00 € und in den Folgejahren 1.846,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 190.730,79 € und in den Folgejahren 178.891,79 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 192.860,79 € und in den Folgejahren in Höhe von 180.737,79 € pro Jahr.

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

Elotuzumab wird in den ersten beiden Zyklen in einer Dosierung von 10 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77 kg ergeben sich 770 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus zwei 400 mg zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 8 Gaben ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 6.160 mg. In den folgenden Zyklen wird Elotuzumab in einer Dosierung von 20 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77 kg ergeben sich 1.540 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus vier DFL zu je 400 mg entnommen werden. Daraus ergibt sich im ersten Jahr ein Verbrauch von 16.940 mg und in den Folgejahren von 20.020 mg. Pro DFL mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.470,19 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 88.211,40 € und in den Folgejahren auf 76.449,88 €.

Pomalidomid

Pomalidomid wird in einer Dosierung von 4 mg p.o. eingenommen. Das entspricht einer Hartkapsel (HKP) zu je 4 mg. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 1.092 mg pro Jahr. Pro Packung mit 4 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 8.542,53 € an. Bei 273 Behandlungstagen ergeben sich Kosten in Höhe von 111.052,89 €.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 532 mg bei 19 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 33 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 1.320 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 364 mg mit 13 Gaben und der 40 mg bei 1.560 mg mit 39 Gaben. Pro Packung mit 4 mg (100 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,48 € an. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 340,95 € und in den Folgejahren auf 263,47 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 1.349,00 € und in den Folgejahren 923,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 199.605,24 € und in den Folgejahren 187.766,24 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 200.954,24 € und in den Folgejahren in Höhe von 188.689,24 € pro Jahr.

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

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 27 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 51,30 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.796,20 mg. Für die Folgejahre 2.667,60 mg. Pro DFL mit 10 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 208,63 € an. Pro DFL mit 30 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 607,30 € an. Pro DFL mit 60 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.205,33 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 90.826,28 € und in den Folgejahren auf 62.677,16 €.

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 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 6.156,00 € und in den Folgejahren 4.212,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 193.299,22 € und in den Folgejahren 165.150,10 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 199.455,22 € und in den Folgejahren in Höhe von 169.362,10 € pro Jahr.

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

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 56 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 106,40 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg, einer DFL zu 30 mg und zwei DFL zu 10 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.086,40 mg. Für die Folgejahre 8.299,20 mg. Pro DFL mit 10 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 208,63 € an. Pro DFL mit 30 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 607,30 € an. Pro DFL mit 60 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.205,33 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 171.103,50 € und in den Folgejahren auf 173.931,42 €.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 350,52 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 6.318,00 € und in den Folgejahren 6.318,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 171.454,02 € und in den Folgejahren 174.281,94 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 177.772,02 € und in den Folgejahren in Höhe von 180.599,94 € pro Jahr.

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

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.579,86 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Pro Packung mit 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.853,92 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 371,98 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 236,052,80 € und in den Folgejahren in Höhe von 177.974,60 € pro Jahr.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*Daratumumab*

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 37.800 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 21 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 121.964,22 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.642,24 € für insgesamt 8 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 64 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 1.280 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 245,61 € für insgesamt 8 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 2.592,00 € an

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 153.852,07 € und in den Folgejahren 75.501,66 € pro Jahr.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 156.444,07 € und in den Folgejahren in Höhe von 75.501,66 € pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Darstellung von Abschnitt 3.3.6 erfolgt für Teilanwendungsgebiet B.1 und Teilanwendungsgebiet B.2 gemeinsam.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zielpopulation von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason unterteilt sich in zwei Anwendungsgebiete:

Teilanwendungsgebiet B.1

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits eine Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und Lenalidomid-refraktär sind

und

Teilanwendungsgebiet B.2

Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Therapien mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des Teilanwendungsgebiets B.1 wird in Abschnitt 3.2.4. auf insgesamt 634 bis 1.039 Patienten geschätzt. Für das Teilanwendungsgebiet B.2 liegt die Schätzung bei 2.550 Patienten. Daratumumab ist grundsätzlich unter Berücksichtigung der Zulassung für alle Patienten in den zu bewertenden Anwendungsgebieten zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Darzalex® kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnte nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt wird.

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Phase-III-Studie APOLLO liegt bei 2,68 % im D-Pd-Arm (11). 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.

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.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im neuen Anwendungsgebiet zulassen würden.

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.

In der Gesamtschau werden den im vorherigen Abschnitt genannten limitierenden Einflussfaktoren eine geringe Relevanz bei der Bewertung der Versorgungsanteile beigemessen. Dem gegenüber stehen die dargestellten Unsicherheiten bei den ermittelten Zielpopulationen von 634 bis 1.039 GKV-Patienten im Teilanwendungsgebiet B.1 und ca. 2.550 GKV-Patienten im Teilanwendungsgebiet B.2, wodurch eine belastbare Quantifizierung der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu erreichenden Patientenanteile nicht möglich ist.

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 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die 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 01.07.2021. Die Kostenberechnung 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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2019. 2019.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln. Stand: November 2020. 2020.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Oktober 2019. 2019.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2020. 2020.
6. Amgen Europe B.V. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2020. 2020.
7. Destatis. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 2018. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
8. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand Juni 2021 2021; [accessed 25.06.2021]. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
9. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung mit Stand 01. März 2020. 2020.
10. 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: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20-AM-RL-XII-Daratumumab-D-521-TrG.pdf>.
11. Janssen Research & Development LLC. Clinical Study Report. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: The APOLLO Study; Protocol EMN14/54767414MMY3013; Phase 3; JNJ-54767414 (daratumumab) 06 October 2020. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (Stand der Information: 07.2021) (1). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen.

Indikationen im Multiplen Myelom

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- 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.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Indikation AL-Amyloidose

DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

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

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist. Die Kennzeichnung der Durchstechflaschen ist zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird. 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 sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (s. u. Interferenzen). Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu reduzieren, sind die Hinweise zur Prämedikation und Medikation nach den Injektionen zu beachten. 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

Allgemein ist zu beachten, dass für Dosierung und Schema der zusammen mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel die Darzalex® Fachinformation (Abschnitt 5.1) sowie die entsprechenden Fachinformationen zu beachten sind.

Multiples Myelom

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid (Schema im 4-Wochen-Zyklus) und für die Monotherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-30: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg/Woche angewendet werden (oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten >75 Jahre).

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus):

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-31: 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 dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet. b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in 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® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-32: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosismotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.		

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 sowie in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3-4 angewendet werden. Dexamethason 20 mg soll an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der Zyklen 5 und 6 angewendet werden.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib (Schema im 3-Wochen-Zyklus):

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-33: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

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

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten >75 Jahre, Untergewicht (BMI <18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

AL-Amyloidose

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus):

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-34: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle vier Wochen
a: In der klinischen Studie wurde Darzalex® bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet. b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. c: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	

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. In klinischen Studien war keine Änderung der Rate oder Dosis von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erforderlich, um die IRRs zu beherrschen.

Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Informationen zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, befestigen Sie die subkutane Injektionsnadel oder das subkutane Infusionsset erst unmittelbar vor der Injektion an der Spritze.

Injizieren Sie 15 ml Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung über etwa 3-5 Minuten in das subkutane Gewebe des Abdomens etwa 7,5 cm rechts oder links neben dem Bauchnabel. Injizieren Sie Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung nicht an anderen Körperstellen, da hierzu keine Daten vorliegen.

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet ist, blaue Flecken aufweist, empfindlich oder hart ist oder in Bereiche, in denen Narben vorhanden sind.

Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Applikationsgeschwindigkeit, wenn der Patient Schmerzen hat. Falls die Schmerzen durch eine Verlangsamung der Injektion nicht gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu applizieren.

Applizieren Sie während der Behandlung mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung keine anderen Arzneimittel zur subkutanen Anwendung an der gleichen Stelle wie Darzalex®.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Injektion

Arzneimittel vor der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung folgende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden:

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent. Nach der zweiten Injektion kann die Dosis des Kortikoids auf 60 mg Methylprednisolon reduziert werden.
 - Kombinationstherapie:
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent) vor jeder Injektion mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex® Anwendungstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

An den Darzalex® Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.

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

Arzneimittel nach der Injektion

Um das Risiko verzögerter infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, sollen nach der Injektion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- **Monotherapie:**
Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Injektion (beginnend am Tag nach der Injektion) soll ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.
- **Kombinationstherapie:**
Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Injektion von Darzalex® in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Injektion von Darzalex® ein Regime-spezifisches Kortikoid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion 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. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind 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.

Körpergewicht (>120 kg)

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg, die eine Festdosis (1.800 mg) von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhielten, untersucht und die Wirksamkeit bei diesen Patienten wurde nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung auf der Grundlage des Körpergewichts kann derzeit nicht empfohlen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung kann schwere und/oder schwerwiegende IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

In klinischen Studien kam es bei etwa 9 % (74/832) der Patienten zu einer IRR. Die IRRs traten am häufigsten nach der ersten Injektion auf und waren meistens vom Grad 1–2. Bei nachfolgenden Injektionen wurden bei 1 % der Patienten IRRs beobachtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der Darzalex® Injektion betrug 3,2 Stunden (Bereich 0,15–83 Stunden). Die meisten IRRs traten am Behandlungstag auf. Verzögerte IRRs traten bei 1 % der Patienten auf.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Pyrexie, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit und Hypotonie gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie und Tachykardie.

Die Patienten sollen mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorbehandelt sowie überwacht und hinsichtlich der IRRs beraten werden, insbesondere während und nach der ersten und zweiten Injektion. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Reaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex® ist umgehend und dauerhaft abzusetzen.

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von Darzalex® orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion zusätzlich eine Anwendung entsprechender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Eine entsprechende Medikation nach der Injektion (z. B. kurz und lang wirksame Bronchodilatoren und inhalative Kortikoide) soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden.

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex[®] kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es kann erforderlich sein, mit der Anwendung von Darzalex[®] zu warten, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht, die die subkutane Darreichungsform von Darzalex[®] erhielten, wurden höhere Raten von Neutropenie beobachtet; dies war jedoch nicht mit höheren Raten schwerwiegender Infektionen verbunden. 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 geringer Konzentration 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 Anwendung 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 IgG1κ-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 IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die Darzalex[®] erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Darzalex[®] bestimmt werden.

Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit Darzalex® und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die unter Darzalex® eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit Darzalex® unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Darzalex®-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden.

Körpergewicht (>120 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg besteht die Möglichkeit für eine verminderte Wirksamkeit von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe Abschnitt 2 der Fachinformation).

Dieses Arzneimittel enthält außerdem weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (indirekter 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 (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

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.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine humanen und tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Daratumumab während der Schwangerschaft vor. Es ist bekannt, dass monoklonale IgG1-Antikörper nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazentaschranke durchdringen. Deshalb darf Daratumumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potentiellen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, muss sie auf das potentielle Risiko für den Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht.

Mütterliches IgG geht in die Muttermilch über, tritt aber nicht in substanziellen Mengen in den Kreislauf von Neugeborenen und Säuglingen über, da es im Gastrointestinaltrakt abgebaut und nicht resorbiert wird.

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potentiellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Hinweise zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Darzalex® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

Hinweise zu Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

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) (2) 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 3.4.4 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 (Periodic Safety Update Reports, PSURs) 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.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt die in Tabelle 3-35 genannten Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens ab.

Tabelle 3-35: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von subkutanem Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL)-Amyloidose weiter zu evaluieren, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die endgültigen OS-Ergebnisse aus der Studie AMY3001 vorlegen	Q3 2025
Abkürzungen: PAES: Post-authorisation efficacy study; MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder).	

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 (MAH) 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.

Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

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.

Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

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 (3) 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 3-36: 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. Zur Bewertung der Wirksamkeit dieser Maßnahmen wurde eine nicht-interventionelle PASS (Multiple-Choice-Fragebogen) durchgeführt, um Ärzte und Mitarbeiter der Blutbanken/Labore zu befragen. Die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit der Educational Materials von Darzalex® wurden der Behörde bereits vorgelegt.

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Risiko einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus	Aufnahme entsprechender Warnhinweise zum Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Fach- und Gebrauchsinformation.	Hinsichtlich des Risikos für eine mögliche Hepatitis-B-Reaktivierung während der Behandlung mit Darzalex® wurde unter anderem in den EU-Mitgliedstaaten im Juni 2019 ein entsprechendes Informationsschreiben (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) mit Hintergrundinformationen und Empfehlungen an heilberufliche Fachkreise (in Deutschland in Form eines Rote Hand Briefes am 17.06.2019) versendet.
Abkürzungen: DHCP: Direct Healthcare Professional Communication.		

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® 1.800 mg Injektionslösung (Stand: 07.2021).

Janssen-Cilag International N.V. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 8.6 (Stand: 06.2021).

Janssen-Cilag International N.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung. (Stand: 07.2021).

Die Quellen für den Abschnitt 3.4 entsprechen denjenigen, die im Zulassungsdossier enthalten sind, bzw. die 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® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2021. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2021. 2021.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 8.6. Document No.: EDMS-RIM-463352, 1.0 vom 24.06.2021*. 2021.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-37 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

entfällt

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-37, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-37 bei.

entfällt

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

entfällt

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

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

entfällt

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

entfällt