

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	117
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	122
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	122
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	123
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (SLiM-CRAB Kriterien)	17
Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS	18
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS	18
Tabelle 3-4: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2011 bis 2016 und Prognose für das Jahr 2020	26
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2011 bis 2016 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	27
Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2017-2026	28
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-8: Patientenzahlen in der Krankenkassendaten-Analyse	37
Tabelle 3-9: Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der Krankenkassendaten-Analyse	38
Tabelle 3-10: Anteil der Personen in der GKV in Deutschland im Jahr 2020	39
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	81
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	81
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	83
Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie	97
Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	98

Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 4-Wochen-Zyklus).....	98
Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus).....	99
Tabelle 3-24: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex® (16 mg/kg).....	99
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Pomalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	108
Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus).....	109
Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 4-Wochen-Zyklus).....	109
Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus).....	110
Tabelle 3-29: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	120
Tabelle 3-30: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	121
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2015/2016)	24
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016)	25
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016 je 100.000)	25
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation für die Anwendung von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	31
Abbildung 3-5: Beobachtungszeitraum der Krankenkassendaten-Analyse	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
abzgl.	abzüglich
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body Mass Index
BSC	bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahme (best supportive care)
bzw.	beziehungsweise
C90	Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen
C90.0	Multiples Myelom
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CRAB	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenbeteiligung (B)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
dl	Deziliter
DTT	Dithiothreitol
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
E420	Sorbitol
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	Hereditäre Fruktoseintoleranz
HKP	Hartkapsel
ICD	internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusions-bedingten Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
ISS	International Staging System
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRG	Krebsregistergesetz

l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MCID	minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
Min	Minute
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
N	Normgröße
n	Anzahl
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	peroral
PBD	Polybutadien
PAES	Post-Authorization Efficacy Study
PASS	Post-Authorization Safety Study
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PP	Polypropylen
PP + PE	Polyolefinblend
PSUR	Periodic Safety Update Report
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

R-ISS	Revised-ISS
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
s. u.	siehe unten
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	≥ 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark (S), Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette; Li), ≥ 1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung (M)
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SMPC	Summary of Product Characteristics
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
TAB	Tabletten
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
VTd	Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Dieses Dokument bezieht sich auf die Kombination aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason. Das gesamte Anwendungsgebiet gemäß Zulassung lautet:

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 (1).

Die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem Anwendungsgebiet:

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 (1, 2)

fand am 27. Juni 2019 beim G-BA ein Beratungsgespräch statt (Vorgangsnummer 2019-B-097) (3, 4). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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

Die angeführten Informationen sind den jeweiligen Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2014-B-019, 2018-B-090 und 2019-B-097) als auch dem Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30. September 2015 und 31. Oktober 2019 entnommen sowie den Beschlüssen vom 22. März 2019 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) und vom 20.08.2020 (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (3, 5-9).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-097. Datum: 27. Juni 2019. 2019.
4. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Stand: August 2019. 2010. <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html>.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 05. Juni 2014. 2014.
6. 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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: März 2019. 2019 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 30. September 2015. 2015.
8. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Befristeter Beschluss vom 22. März 2019 (2018-10-01-D-403), Beratungsanforderung 2018-B-090. Daratumumab zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms. Datum: 31. Oktober 2019. 2019.
9. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020. 2020 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (1). Die Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sind noch nicht vollständig verstanden. Ursprung des Multiplen Myeloms sind entartete Plasmazellen im Knochenmark. Ausgereifte Plasmazellen erfüllen physiologisch die wichtige Funktion des Immunsystems, Antikörper gegen Krankheitserreger und 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 tödliche Erkrankung. Die Schädigung des Organismus mit den daraus erwachsenden Symptomen für den Patienten lassen sich gut aus der Erkrankungsbiologie ableiten.

Auswirkungen auf die Hämatopoese

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

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

Auswirkungen auf das Skelettsystem

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

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

Auswirkungen durch das Monoklonale Protein

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

- Vermehrt gebildete Immunglobulin-Leichtketten werden über die Niere abfiltriert und können im nachfolgenden Ausscheidungsapparat bestimmte Kanäle (Tubuli) schädigen und ein Nierenversagen verursachen (Cast-Nephropathie). Das Spektrum der Nierenschädigung ist variabel und reicht von messbar erhöhten Nierenwerten ohne klinische Symptomatik bis zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Je nach Untersuchung kann eine Niereninsuffizienz bei bis zu 50 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung vorliegen, wobei 20 % eine schwere Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und etwa 10 % bereits dialysepflichtig sind. Die residuale Nierenfunktion hat Einfluss auf die Auswahl der einsetzbaren Therapeutika und deren Dosierung (13).
- In Studien zur Inzidenz einer peripheren Neuropathie konnte bei bis zu 20 % der Myelom-Patienten eine sensorische Neuropathie nachgewiesen werden (14). Diese kann durch Amyloid-Ablagerungen oder durch das Monoklonale Protein (M-Protein) ausgelöst werden.
- Auch am empfindlichen Reizleitungssystem des Herzens kann es zu Irritationen mit der Folge von Herzrhythmusstörungen kommen. Deren Ausprägung kann von einem kurzen Herzstolpern bis zum plötzlichen Herztod reichen (15).

Diagnosestellung

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

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

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms erfolgt gemäß der Deutschen Onkopedia Leitlinie 2018 (16) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (17). Der Beginn einer Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der SLiM-CRAB Kriterien erfüllt ist, siehe Tabelle 3-1 (16).

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

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin <10,0 g/l (<6,21 mmol/l) oder $\geq 2,0$ g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker (SLiM)	
Knochenmarkinfiltration (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 (16, 17).	

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS

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

Therapieziele

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

In der Kontrolle des Verlaufs der Therapie wird das Ansprechen überprüft, d. h. es soll eine möglichst tiefe und langanhaltende Remission erreicht werden. Mit den Responsekriterien der IMWG (17, 19, 20) 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.

Allerdings existieren bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung eine vollständige oder auch stringente vollständige Remission erreicht wurde, noch Tumorzellen. Moderne Methoden erlauben den Nachweis dieser minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD). Während die MRD-Bestimmung noch kein Standard in der Verlaufskontrolle ist, hat sie sich als Endpunkt für die Messung der Tiefe der Remission in klinischen Studien etabliert. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der MRD-Negativität und dem progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zum Progress sowie zum Gesamtüberleben gezeigt werden (21-26).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu betrachtende Zielpopulation umfasst jene Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Die Therapieabfolge bestehend aus der Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wird im Folgenden vereinfacht als ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation,) abgekürzt.

In der ersten Therapielinie wird eine ASCT angestrebt. Dabei ist zu prüfen, ob der Patient für die erforderliche nebenwirkungsreiche Hochdosischemotherapie geeignet ist. Für die Entscheidung ist dabei das biologische Alter des Patienten sowie das Fehlen von relevanten Komorbiditäten zu berücksichtigen (16). Zur Entscheidungsfindung und Beurteilung hinsichtlich der Eignung stehen hierzu verschiedene Instrumente wie der IMWG-Frailty Index, der Revised Myeloma Comorbidity Index oder der Mayo Frailty Index zur Verfügung. Hier werden als Faktoren u. a. das Alter, die Nieren- und Lungenfunktion, der Karnofsky Performance Status oder der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status herangezogen (27). Bezüglich der Komorbiditäten, die zu einer Entscheidung gegen eine Stammzelltransplantation führen, ist zu unterscheiden, ob diese Myelom-bedingt oder davon unabhängig sind. Zum Beispiel kann eine Niereninsuffizienz durch die Erkrankung selbst verursacht sein und sich unter der Anti-Myelomtherapie erholen. Hier könnte eine Hochdosistherapie in Erwägung gezogen werden. Ist die Nierenerkrankung jedoch unabhängig vom Myelom zu sehen, so kann die Eignung kritisch gesehen werden. Die Entscheidung ist individuell für den einzelnen Patienten in der Zusammenschau aller Erkrankungen und deren Auswirkung auf die Gesamtgesundheit des Patienten und dessen Aktivität im alltäglichen Leben zu sehen.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (16) werden für Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, als Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung verschiedene Kombinationen aus Bortezomib, Lenalidomid, Melphalan, Cyclophosphamid und Dexamethason genannt:

- Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason
- Bortezomib mit Melphalan und Dexamethason
- Lenalidomid mit Dexamethason
- Bortezomib mit Lenalidomid und Dexamethason.

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.

Durch die Therapien, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, konnte das mediane Überleben, das bei unbehandelten Patienten nur zehn bis 15 Monate beträgt, auf heute etwa sechs Jahre verbessert werden (28-30). Einen großen Beitrag hat die Einführung des Proteasominhibitors Bortezomib sowie der Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid geleistet. Beide Substanzklassen werden heute in vielen Regimen sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Rezidivtherapie eingesetzt.

Während in der Rezidivtherapie zahlreiche neue medikamentöse Therapieoptionen bestehen, wurden in der Erstlinientherapie für Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, drei neue Substanzen in den letzten zehn Jahren zugelassen. Bortezomib im Jahr 2008 und die Immunmodulatoren Thalidomid im Jahr 2008 und Lenalidomid im Jahr 2015. Mit dem Daratumumab-Regime D-VMP wurde erstmals im Jahr 2017 ein Antikörper in dieser Therapielinie zugelassen, welches in der Nutzenbewertung durch den G-BA aufgrund des Überlebensvorteils im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde.

Verlängerung der Lebenserwartung sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Aufgrund des hohen medianen Alters von 72 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen sind die meisten Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht mehr für eine Hochdosismotherapie mit anschließender ASCT geeignet. Auch wenn in Einzelfällen geeignete Patienten mit über 65 Jahren eine ASCT erhalten, so sind es doch meistens jüngere Patienten um die 50 Jahre, die eine ASCT erhalten. Häufige Gründe, warum Patienten nicht mehr für eine ASCT geeignet sind, sind Komorbiditäten und altersbedingte Gebrechlichkeit. Im Median liegt das Gesamtüberleben bei

Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind bei ca. drei bis sechs Jahren (31-37). Der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung kommt besondere Bedeutung zu, da jede weitere Rezidivtherapie aufgrund der veränderten Tumorbilogie und Entwicklung von Resistenzen an Wirksamkeit verlieren kann (38). Je später Folgetherapien beansprucht werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten ihr natürliches Lebensende erreichen, ohne alle Therapieoptionen beansprucht haben zu müssen. Die Tiefe des Ansprechens auf die Erstlinienbehandlung korreliert mit der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs und der Gesamtüberlebenszeit. Je tiefer das Ansprechen ist, desto größer ist folglich die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient in eine Langzeitremission kommt und dadurch von einer verlängerten Lebenserwartung profitiert (21, 25, 39). Trotz der Verbesserungen der Therapieoptionen in den letzten Jahren versterben die meisten Patienten mit einem Multiplen Myelom unabhängig von ihrer Eignung für eine ASCT an ihrer Erkrankung. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht weiterhin insbesondere an neuen Therapien für nicht geeignete Patienten, welche die Lebenserwartung verlängern, indem sie durch eine effektive und zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen zu einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und so zu einer Langzeitremission führen.

Verbesserung der Lebensqualität und Symptome

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leidet die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen des Multiplen Myeloms und hat eine niedrigere Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung (16, 40). Das Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zur Verbesserung der Lebensqualität und von Symptomen wie z. B. Schmerzen oder Fatigue (41, 42). Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung und anschließenden Stabilisierung der Lebensqualität. Ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit ist daher ein wichtiges Therapieziel.

Verträglichkeit der Therapie

Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapieoption spielen eine wichtige Rolle für Patienten. Erstlinienbehandlungen des Multiplen Myeloms gehen mit einer Vielzahl an unerwünschten Ereignissen einher, welche nicht nur die Lebensqualität der Patienten reduzieren und im äußersten Fall zu Therapieabbrüchen oder irreversiblen Schäden führen können, sondern auch weitere Therapiemöglichkeiten einschränken können. Zumindest sollten therapielimitierende unerwünschte Ereignisse oder Langzeitschäden durch das Hinzufügen einer weiteren Wirksubstanz nicht erhöht werden. Ein weiterer therapeutischer Bedarf besteht daher darin, dass eine neue wirksamere Therapieoption gleichzeitig gut verträglich ist und die unerwünschten Ereignisse gut behandelbar sind.

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

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Durch die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) soll ein tieferes und längeres Ansprechen sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Im Idealfall ist das Ansprechen so tief und dauerhaft, dass diese Patienten nicht mehr an dem Multiplen Myelom versterben. Dabei soll die Verbesserung der Lebensqualität nicht kompromittiert werden und ein gut behandelbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil erhalten bleiben. In der Zulassungsstudie zu D-Rd (MAIA) wird untersucht, ob durch die Hinzunahme von Daratumumab zu der Kombination von Lenalidomid und Dexamethason die Deckung des therapeutischen Bedarfs verbessert werden kann (43, 44).

Bedeutsame Verlängerung der Lebenserwartung

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie MAIA zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu Lenalidomid und Dexamethason zu einer bedeutsamen Verbesserung der Prognose führt: Unter Daratumumab zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens für alle Patienten.

Verbesserung der Lebensqualität und Symptome

In der Studie MAIA besteht ein einheitliches Bild der patientenberichteten Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab hinsichtlich der Symptome Schmerz und Dyspnoe, sowie der physischen und sozialen Aktivität. Diese Ergebnisse passen stimmig zu den Vorteilen der überzeugenden Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der damit konsistenten Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sowie des PFS, die allesamt eine längere Zeit mit einer niedrigen Symptomatik und stabiler Lebensqualität ermöglichen.

Verträglichkeit der Therapie

In Bezug auf die therapeutische Situation der Patienten bringt die Therapie mit Daratumumab ein akzeptables Sicherheitsprofil mit sich. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab treten mehr schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Das zeitadjustierte Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist jedoch nicht erhöht. Es zeigt sich weiterhin, dass weniger Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrechen. Für die Kombination mit Daratumumab bestätigt sich insgesamt das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil.

Gesamtschau

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu der bisherigen Standardtherapie die Deckung des therapeutischen Bedarfs erheblich verbessert. Das bedeutet für den Patienten eine bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens. Außerdem zeigt sich eine bedeutsame Verbesserung und langfristige Stabilisierung der Lebensqualität und damit verbunden eine Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik. Daratumumab erfüllt ebenso den Bedarf des Patienten nach einer sicheren und verträglichen Therapie.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

3.2.3.1 Inzidenz und Prävalenz des Multiplen 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 (1). 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.

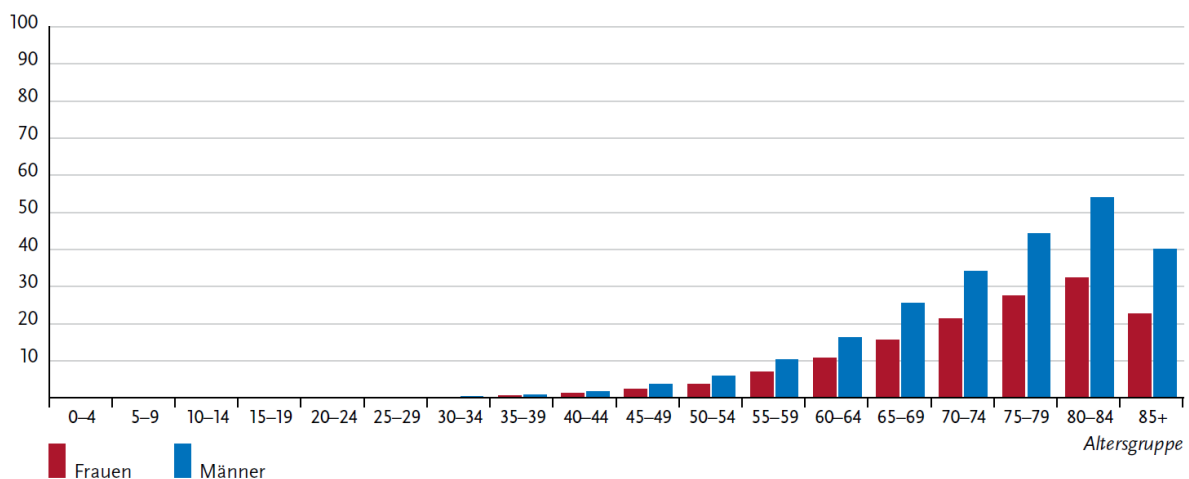
Die Angaben zum „Multiplen Myelom“ erfolgen in der Datenbank des ZfKD auf Basis der Oberdiagnose mit der ICD-10 Kodierung C90 ohne eine Aufteilung in weitere relevante Unterdiagnosen. Die ICD-10 Kodierung C90 umfasst jedoch neben dem Multiplen Myelom (C90.0) weiterhin die Plasmazellleukämie (C90.1), 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 Kodierung 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 Patientenanzahl abweicht, stellt dieses Vorgehen eine adäquate Ableitung der relevanten Patientenpopulation sicher.

3.2.3.2 Vorbetrachtung Multiples Myelom

An der Gesamtheit der verschiedenen onkologischen Erkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Lungen- und Darmkrebs gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien den Hauptanteil dar (1). Innerhalb der sehr heterogenen und facettenreichen hämatologischen Neoplasien repräsentiert sich das Multiple Myelom hinter den Non-Hodgkin-Lymphomen und den Leukämien als dritthäufigste Erkrankung (1).

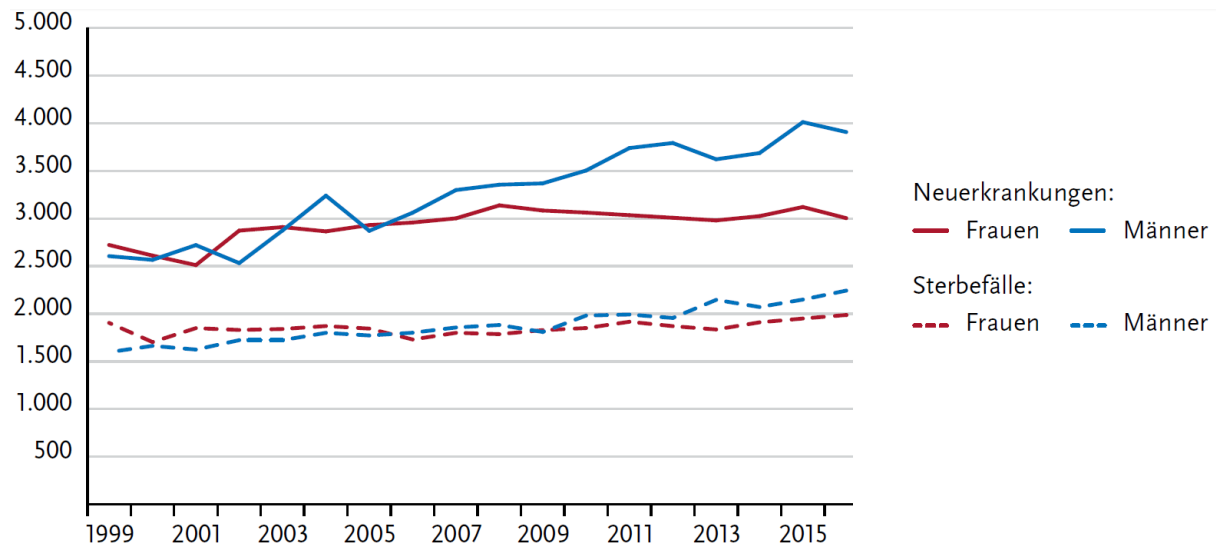
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für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



Quelle: (1)

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

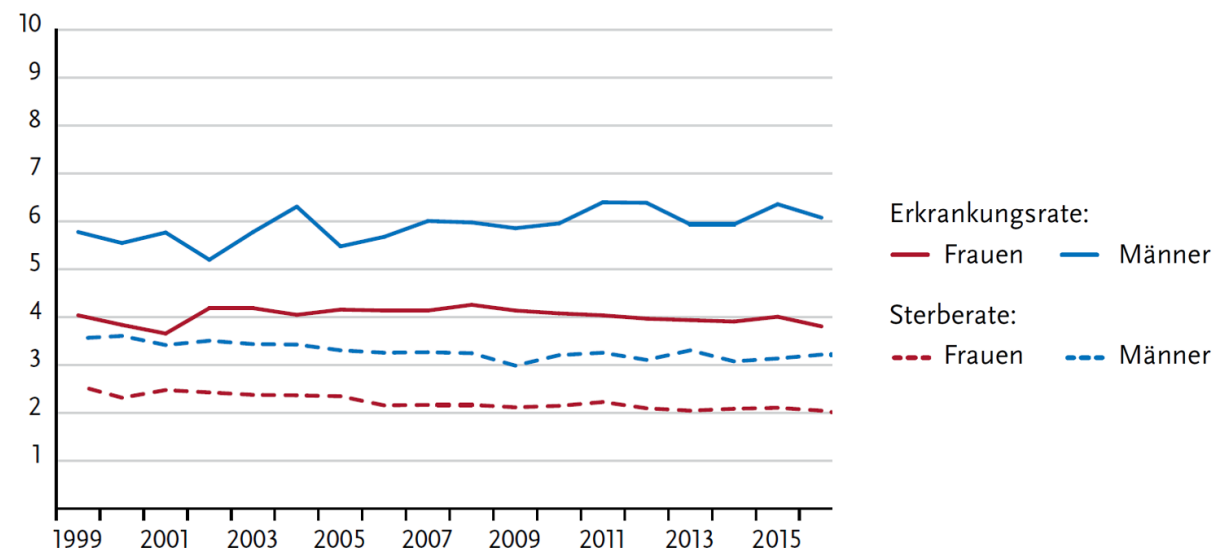
Für das Berichtsjahr 2016 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.910 und bei Frauen 3.000 (1). Diese Angaben sind vergleichbar mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenz für das Berichtsjahr 2016 (letzte Aktualisierung 16.03.2021: Männer: 4.009, Frauen: 3.087) (45). Die absolute Zahl 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 (16).



Quelle: (1)

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

Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern nahezu konstant.



Quelle: (1)

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

3.2.3.3 Inzidenz des Multiplen 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 Multiplen 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 (45). Für die

Prognose des Jahres 2020 schätzt das RKI, dass insgesamt 7.600 Patienten neu an der Oberdiagnose ICD-10 C90 erkranken (1).

Tabelle 3-4: 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	
Abkürzungen: RKI: Robert-Koch-Institut. Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 04.06.2021 – Inzidenz; Fallzahl (45) bzw. Rohe Rate (45) 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 (1).							

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.

3.2.3.4 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 (45).

Tabelle 3-5: 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 (45) bzw. Rohe Rate (45) 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.

3.2.3.5 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 (46). 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 3-5).

Tabelle 3-6: 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): = Inzidenz 2016 × 1,0070ⁿ Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2020): = Inzidenz 2020 × 1,0070ⁿ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 04.06.2021 (45) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-87+ ; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2011-2016 – eigene Berechnung (47).										

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 3-6).

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 3-6). 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 (46).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: 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 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.574 bis 4.170	3.150 bis 3.676 ^a
a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 73,2 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2021 (48) und einer Gesamtbevölkerung von 83 Millionen im Jahr 2021 (49) 88,15 %. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Janssen Berechnungen 2021 (47).		

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird im Folgenden dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Übersicht der Berechnungsschritte

Für die Zielpopulation liegt aktuell keine Datenquelle vor, die die Anzahl der Patienten quantifiziert. Daher ist es nur möglich, sich über eine Schätzung der Populationsgröße zu nähern. Für eine Abschätzung erfolgt die Berechnung in mehreren Schritten, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergeben. Die einzelnen Schritte können der Abbildung 3-4 entnommen werden.

Das in diesem Dossier zu bewertende Anwendungsgebiet von Daratumumab umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Da es sich bei der Population für das betrachtete Anwendungsgebiet um neu diagnostizierte Patienten handelt, wird die Zielpopulation von der Inzidenz ausgehend abgeleitet. Die daraus erhaltene Zielpopulation für die Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, wird mit den Zahlen für autologe Stammzelltransplantationen aus dem Jahresbericht für das Jahr 2018 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen verglichen.

Schritt 1:

Die Basis bildet die in Abschnitt 3.2.3.5 in der Tabelle 3-6 dargestellte fortgeschriebene Inzidenz des Multiplen Myeloms für das Jahr 2021, die aus dem Fortschreiben der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2016 und der im Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2020 resultiert (1).

Schritt 2:

Es erfolgt eine Schätzung der therapiebedürftigen Patienten, die in der Regelversorgung außerhalb von klinischen Studien behandelt werden. Innerhalb der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 mit der Bezeichnung ‚Multiples Myelom‘ ist neben dem Multiplen Myelom selbst auch das Smouldering Multiple Myeloma (SMM) kodiert. Von diesen Patienten werden diejenigen für die Bestimmung der Zielpopulation berücksichtigt, die im Verlauf ihrer Erkrankung nach derzeitigem Versorgungsstand therapiebedürftig werden.

Schritt 3:

Die erhaltene Population der therapiebedürftigen Patienten wird um diejenigen Patienten angepasst, die zwar grundsätzlich für eine Therapie geeignet sind, jedoch vor Therapiebeginn versterben.

Schritt 4:

Nun wird entsprechend dem Anwendungsgebiet, erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, der Anteil derjenigen Patienten an der Gesamtheit der nach derzeitigem Versorgungsstand therapiebedürftigen Patienten ermittelt, der für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.

Schritt 5:

Im letzten Schritt wird der in Schritt 4 ermittelte jeweilige Anteil derjenigen Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, für die in der GKV versicherten Patienten berechnet. Auf diese Weise resultiert die Zielpopulation für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht-geeignet sind.

Schritt 1:

Inzidenz Multiples Myelom 2021 (ICD-10 C90)	
Spanne	
7.348	7.653

**Schritt 2a:**

Therapiebedürftige Patienten (MM abzgl. SMM gesamt)	
15,00%	8,00%
Spanne	
6.246	7.041

**Schritt 2b:**

Therapiebedürftige Patienten (MM abzgl nicht-progredientes SMM)	
7,02%	3,74%
Spanne	
5.807	6.777

**Schritt 3:**

Lebend bei Therapiebeginn	
93,46%	
Spanne	
5.428	6.334

**Schritt 4:**

ASCT nicht-geeignete Patienten	
65,84%	
Spanne	
3.574	4.170

**Schritt 5:**

Zielpopulation ASCT nicht-geeignete Patienten in der GKV	
88,15%	
Spanne	
3.150	3.676

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; MM: Multiples Myelom; SMM: Smouldering Multiple Myeloma

Quelle: Janssen Berechnungen 2021 (47)

Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation für die Anwendung von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Detaillierte Darstellung der Berechnungsschritte

Schritt 1:

Die Basis bildet die in Abschnitt 3.2.3.5 in der Tabelle 3-6 dargestellte fortgeschriebene Inzidenz des Multiplen Myeloms für das Jahr 2021, die aus dem Fortschreiben der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2016 und im Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2020 resultiert (1). Daraus ergibt sich für die Zahl der an einem Multiplen Myelom erkrankten Patienten eine Spanne von 7.348 bis 7.653 für das Jahr 2021.

Schritt 2:

Für die weiteren Berechnungen ist es unerlässlich, nur die therapiebedürftigen Patienten zu betrachten. Daher müssen zunächst alle nach derzeitigem Versorgungsstand nicht therapiebedürftigen Patienten identifiziert werden.

Zunächst gibt es Patienten, welche keine Therapie wünschen. Raab et al. haben von 435 Ärzten aus sieben europäischen Ländern (inkl. Deutschland) die Patientenakten der Patienten mit Multiplem Myelom ausgewertet (50). Von den dort untersuchten 7.635 Patienten haben 890 Patienten nie eine Therapie erhalten. Davon lehnen 3 % eine Therapie ab. Damit lässt sich der Anteil der auf eigenen Wunsch nicht therapierten Patienten an der Gesamtheit der ausgewerteten Patienten auf ca. 0,4 % beziffern. Dieser Anteil ergibt gerundet 0 % und ist somit in der Gesamtschau zu vernachlässigen.

Weiterhin gibt es Diagnosen innerhalb des Multiplen Myeloms, die nach derzeitigem Versorgungsstand keiner Therapie bedürfen. Diese sind im Folgenden näher klassifiziert und quantifiziert.

Patienten mit asymptomatischem Multiplen Myelom benötigen vielfach über eine lange Zeit hinweg keine Therapie. Diese von Kyle et al. gemachte Entdeckung resultiert aus der Beobachtung, dass Patienten, die die Kriterien für die Diagnose eines Multiplen Myeloms erfüllen, jedoch keine Symptome eines Multiplen Myeloms zeigen, auch ohne Chemotherapie über Jahre hinweg stabil blieben. Zur besseren Beschreibung und Abgrenzung der Patienten mit einem asymptomatischen Myelom wurde diese Form des Multiplen Myeloms als schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma, SMM) bezeichnet (51).

Patienten mit einem SMM bedürfen nach derzeitigem Versorgungsstand noch keiner Therapie (52). Sie können jedoch im Verlauf der Zeit therapiebedürftig werden, wenn eine Progression von einem SMM zu einem Multiplen Myelom erfolgt ist. Grundsätzlich ist das SMM eine Erkrankung, die sich durch eine entsprechende Diagnostik ergibt. Daher resultieren in Abhängigkeit von der verwendeten Diagnostik zu verschiedenen Berichtsjahren unterschiedliche Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten mit einem SMM ist bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren das Multiple Myelom betreffend mit einer Spanne von 8 % bis 15 % quantifiziert worden (53-56). Der untere Wert der Spanne von 8 % resultiert aus Daten von Patienten der Mayo-Klinik, die zwischen 1970 und 1995 mit Multiplen Myelom

diagnostiziert wurden. Von den dort 3.549 dokumentierten Patienten erfüllten 276 Patienten die Kriterien für ein SMM (57). Der obere Wert der Spanne von 15 % resultiert aus Daten von Patienten des MD Anderson Cancer Center, die zwischen 1974 und 1991 mit Multiplem Myelom diagnostiziert wurden. Von den 638 Patienten zeigten 95 Patienten keine Symptome und hatten nur eine geringe Tumormasse, sodass sie über einen langen Zeitraum keiner Therapie bedurften (58).

Die in den genannten Nutzenbewertungsverfahren des IQWiG quantifizierte Spanne von Patienten mit einem SMM von 8 % und 15 % deckt sich gut mit aktuelleren Publikationen zum Anteil von SMM an der Gesamtheit des Multiplen Myeloms. In einem schwedischen Myelom-Register, das ein prospektives Register zur Erfassung von Versorgungsdaten darstellt, sind von 2008 bis 2011 insgesamt 2.494 Patienten mit einem neu diagnostiziertem Multiplen Myelom dokumentiert worden. Davon erfüllten 360 Patienten, also 14,4 % die Kriterien für ein SMM (59). Eine amerikanische Arbeitsgruppe nutzt die Datenbank des Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) der USA, die mit Daten aus 18 nationalen Krebsregistern bestückt ist (60). Hieraus greift die Arbeitsgruppe auf Daten aus den Jahren 2003 bis 2011 zurück. Von 86.327 dokumentierten Fällen mit Multiplem Myelom entfallen 13,8 % auf das SMM (61).

Um den bei der Ableitung der Zielpopulation entstandenen Unterschätzungen und Überschätzungen Rechnung zu tragen, werden die weiteren Berechnungen mit der Spanne von 8 % und 15 % durchgeführt (Schritt 2a).

Es reicht jedoch nicht, den Anteil der Patienten mit SMM von der Anzahl der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 abzuziehen. Diese Betrachtung ließe unberücksichtigt, dass Patienten mit der Diagnose SMM ein Multiples Myelom entwickeln und dann therapiebedürftig werden. In einer aktuellen Publikation von Lakshman et al. wird das Risiko einer Progression vom SMM zum Multiplen Myelom analysiert (62). Hierzu werden die Daten von 421 Patienten der Mayo-Klinik, die zwischen 2003 und 2015 mit einem SMM diagnostiziert wurden, näher betrachtet und die Krankheitsprogression anhand der überarbeiteten IMWG-Kriterien (17) beurteilt. Der Analyse zufolge erlitten während einer Follow-Up-Zeit von 74,8 Monaten 165 Patienten (39,2 %) eine Krankheitsprogression, 158 Patienten entwickelten ein Multiples Myelom und sieben Patienten eine AL Amyloidose. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression beträgt 57,3 Monate. Insgesamt beträgt das Risiko für eine Krankheitsprogression im ersten Jahr 18 %, 10 % jährlich in den darauffolgenden drei Jahren und 4 % jährlich in den dann folgenden Jahren bis 10 Jahre nach Diagnose. Unter Berücksichtigung dieser Angaben beläuft sich die kumulierte 10-Jahreswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression demnach auf 53,21 % (47). Das heißt, 46,79 % der SMM Patienten werden nach derzeitigem Versorgungsstand nicht therapiebedürftig und müssen daher direkt von der Anzahl der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 subtrahiert werden (Schritt 2b).

Nach diesem Berechnungsschritt ergibt sich somit eine Spanne von 5.807 Patienten bis 6.777 Patienten mit einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom (47).

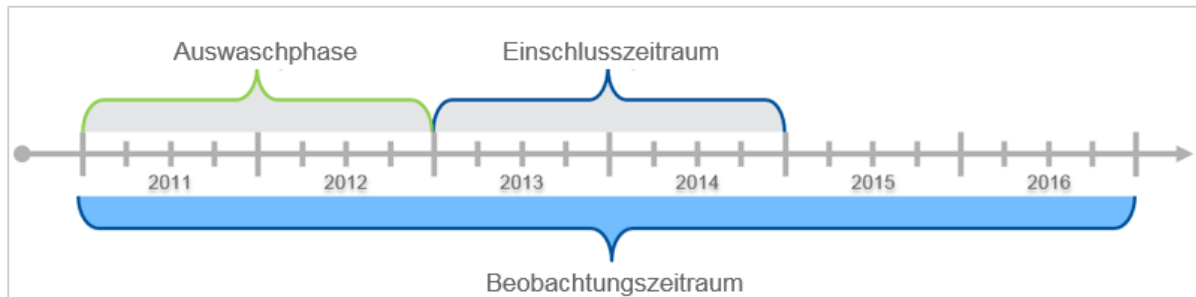
Schritt 3:

Neben den Patienten, die eine Therapie ablehnen oder die nach derzeitigem Versorgungsstand nicht therapiebedürftig sind, gibt es eine weitere Patientengruppe, die keine Myelomtherapie erhält. Das sind diejenigen Patienten, die versterben, bevor sie eine Myelomtherapie erhalten. Die Auswertung einer Krankenkassendaten-Analyse zeigt, dass von den identifizierten Patienten mit der Diagnose eines neu diagnostiziertem Multiplen Myelom 6,54 % innerhalb der ersten zwei Quartale nach der Diagnosestellung und damit vor Beginn der Myelomtherapie versterben (63). Eine ausführliche Beschreibung der Krankenkassendaten-Analyse findet sich unter Schritt 5. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die in der Analyse der Krankenkassendaten innerhalb von zwei Quartalen nach Diagnosestellung ohne Myelomtherapie versterben lediglich für eine bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahme (best supportive care, BSC) und daher nicht für eine Therapie, wie sie die hier abzuleitende Zielpopulation erhalten soll, infrage kommen. Aus diesem klinischen Grund werden die Daten aus der Versorgungsrealität herangezogen und die Patienten aus der Betrachtung der Zielpopulation herausgerechnet. Nach diesem Berechnungsschritt ergibt sich somit eine Spanne von 5.428 Patienten bis 6.334 Patienten mit einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom, die zu Beginn der Therapie noch leben (47).

Schritt 4:

In diesem Schritt werden die Patienten in Bezug auf die Art ihrer Therapiemöglichkeiten analysiert, also in Patienten, die sich für eine autologe Stammzelltransplantation eignen und in Patienten, die sich nicht für eine autologe Stammzelltransplantation eignen und somit in das betrachtete Anwendungsgebiet fallen.

Hierzu werden die Ergebnisse einer Krankenkassendaten-Analyse herangezogen, die im Auftrag der Janssen-Cilag GmbH von der Xcenda GmbH durchgeführt wurde (63). Datengrundlage ist die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die Daten aus 70 verschiedenen Krankenkassen von ca. vier Millionen gesetzlich krankenversicherten Personen (Stand 01.01.2017) enthält. Diese repräsentieren 4,9 % der Gesamtbevölkerung und 5,7 % der GKV-Bevölkerung. Die Datenbank repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes. Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (64). Die Analyse beruht auf Daten des Zeitraums vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2016. Der Patienteneinschluss erfolgt im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2014. Die in diesem Zeitraum kodierte Diagnose eines Multiplen Myeloms markiert das Indexquartal. Davon ausgehend wird für jeden Patienten ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von acht Quartalen definiert. Für jeden Patienten wird ebenfalls eine individuelle zweijährige Nachbeobachtungszeit definiert, damit Kenntnis darüber erhalten wird, welche Therapie der Patient im Laufe der Zeit erhalten hat. Damit ergibt sich die in Abbildung 3-5 gezeigte Studiendauer.



Quelle: Krankenkassendaten-Analyse (63)

Abbildung 3-5: Beobachtungszeitraum der Krankenkassendaten-Analyse

Nun werden die Auswahlkriterien festgelegt, auf deren Basis die Auswahl der Patienten getroffen wird. Die eingeschlossenen Patienten sind alle im Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2016 beobachtbar (ausgenommen die im Zeitraum von 2013-2016 verstorbenen Patienten und die im Zeitraum von 2011-2014 geborenen Patienten) (2.956.807 Patienten). Daraus werden die Patienten mit Multiplem Myelom identifiziert, indem die Patienten mit mindestens einer Diagnose ICD-10 C90.0 im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnose) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2014 berücksichtigt werden (2.860 Patienten).

Anschließend werden die neu diagnostizierten Patienten identifiziert, indem nur die Patienten ohne eine Diagnose ICD-10 C90.0 in der individuellen Zwei-Jahres-Periode vor dem Indexquartal berücksichtigt wurden (1.101 Patienten). Die Identifizierung derjenigen Patienten, die eine Therapie erhalten, erfolgt über das Vorliegen eines der folgenden Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Codes und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes:

ATC-Codes:

L01XX32 (Bortezomib)
 L01AA01 (Cyclophosphamid)
 L01AA03 (Melphalan)
 L01AA09 (Bendamustin)
 L04AX04 (Lenalidomid)
 L04AX02 (Thalidomid)

OPS-Codes:

6-001.9 (Bortezomib parenteral)
 6-003.g (Lenalidomid oral)
 8-542 (nicht komplexe Chemotherapie)
 8-543 (mittelgradig komplexe und intensiver Blockchemotherapie)
 8-544 (hochgradig komplexe und intensiver Blockchemotherapie)
 8-544.0 (ein Chemotherapieblock während eines stationären Aufenthaltes)

OPS-Codes:

- 5-411 (Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark)
- 8-805 (Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen)
- 8-863 (allogene Stammzelltransplantation)

Von den 1.101 neu diagnostizierten Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 erhalten 668 Patienten (60,7 %) in der individuellen Zwei-Jahres-Periode weder eine medikamentöse Myelomtherapie noch eine Stammzelltransplantation (keiner der aufgeführten ATC- oder OPS-Codes liegt vor), 433 Patienten (39,3 %) erhalten demzufolge eine Therapie.

Die eine Therapie erhaltenden neu diagnostizierten Patienten werden nun weiter aufgeschlüsselt in Patienten mit Stammzelltransplantation und Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Von den Patienten, die eine Therapie erhalten, bekommen 124 Patienten (28,6 %) eine Stammzelltransplantation innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung (es liegt einer der OPS-Codes 5-411, 8-805 und 8-863 vor). 239 der eine Therapie erhaltenden Patienten (55,2 %) erfüllen die Kriterien, die vorab definiert wurden, um eine Nicht-Eignung für eine Stammzelltransplantation zu definieren. Die Kriterien für eine Nicht-Eignung für eine Stammzelltransplantation sind a) medikamentöse Behandlung des Multiplen Myeloms im Indexquartal oder in fünf hintereinander folgenden Quartalen, b) Nicht-Vorliegen eines OPS-Codes für Stammzelltransplantation und c) nicht-verstorben im selben oder darauffolgenden Quartal des Therapiebeginns.

Die verbleibenden 70 Patienten (16,2 %) erhalten weder eine Stammzelltransplantation noch trifft auf sie eines der drei definierten Kriterien für eine Nicht-Eignung für eine Stammzelltransplantation zu. Dieses resultiert aus dem Umstand, dass aufgrund eines langen Zeitraumes zwischen Erstdiagnose und Therapieinitiierung oder dem frühen Versterben nach Beginn einer medikamentösen Therapie ein nicht ausreichender Zeitraum für das Follow-Up besteht. Diese Patienten werden als nicht-klassifiziert bezeichnet.

Von den 124 Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, haben null Patienten eine allogene Stammzelltransplantation (OPS-Code 8-863) erhalten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei allen stammzelltransplantierten Patienten eine autologe Stammzelltransplantation vorliegt. Im Folgenden wird daher zwischen für eine ASCT geeignet oder für eine ASCT nicht geeignet unterschieden.

Die Tabelle 3-8 gibt eine Übersicht über die für die Krankenkassendaten-Analyse zur Verfügung stehenden Patientenzahlen und prozentualen Anteile.

Tabelle 3-8: Patientenzahlen in der Krankenkassendaten-Analyse

Nr.	Patientengruppe	Anzahl
a)	Vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 kontinuierlich beobachtbare Patienten (ausgenommen die im Zeitraum von 2013-2016 verstorbenen Patienten und die im Zeitraum von 2011-2014 geborenen Patienten)	2.956.807
b)	Patienten mit mindestens einer Diagnose ICD-10 C90.0 im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnose) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2014	2.860
c)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (kein ICD-10 C90.0 in der individuellen Zwei-Jahres-Periode)	1.101
d)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom ohne medikamentöse Myelomtherapie in der individuellen Follow-Up-Periode und den folgenden sieben Quartalen (n, % von c)	668 (60,7 %)
e)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der individuellen Follow-Up-Periode und den folgenden sieben Quartalen (n, % von c)	433 (39,3 %)
f)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit einer ASCT in der ersten Therapielinie (n, % von e)	124 (28,6 %)
g)	Nicht für eine ASCT-geeignete Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie (n, % von e)	239 (55,2 %)
h)	Nicht-klassifizierte Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie (n, % von e)	70 (16,2 %)
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; n: Anzahl gültiger Beobachtungen. Quelle: Krankenkassendaten-Analyse (63).		

Der nicht-klassifizierte Anteil der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie ist mit 16,2 % recht groß. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zu Daratumumab bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen (56), empfohlen, diese Patienten für die Bestimmung der Anteile der Patienten mit einer ASCT in der ersten Therapielinie und der Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, auszuschließen. Damit ergeben sich die in der Tabelle 3-9 dargestellten Patientenzahlen und prozentualen Anteile.

Tabelle 3-9: Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der Krankenkassendaten-Analyse

Patientengruppe		Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit einer ASCT in der ersten Therapielinie	Nicht für eine ASCT-geeignete Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie	Nicht-klassifizierte Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie
	n N	124	239	70
Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Therapie in der ersten Therapielinie	433	28,64 %	55,2 %	16,17 %
Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Therapie in der ersten Therapielinie unter Ausschluss der nicht klassifizierten Patientengruppe	363	34,16 %	65,84 %	-
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population. Quelle: Krankenkassendaten-Analyse (63).				

Der Anteil der neu diagnostizierten Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten, beträgt 34,16 % und der Anteil der neu diagnostizierten Patienten, die eine medikamentöse Myelomtherapie erhalten und dementsprechend für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, beträgt 65,84 %.

Werden diese prozentualen Anteile auf die in Schritt 3 ermittelte Spanne derjenigen therapiebedürftigen, lebenden Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom angewendet, so ergibt sich für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eine Spanne für die Zielpopulation von 3.574 bis 4.170.

Im Umkehrschluss ergibt sich für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, eine Spanne von 1.854 bis 2.164. Diese Spanne passt gut mit den in dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen aufgeführten 1994 Fällen für das Jahr 2019, mit den 2.052 Fällen für das Jahr 2018, mit den 1.976 Fällen für das Jahr 2017 und mit den für das Jahr 2016 registrierten 1.980 Fällen überein (65). Das Register umfasst eine Vollerhebung der in Deutschland durchgeführten autologen Stammzelltransplantationen bei der Indikation Multiples Myelom und ist daher von hoher Qualität.

Somit ist die in diesem Abschnitt gemachte Ableitung in guter Übereinstimmung mit den aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen verfügbaren Zahlen. In der Umkehrung stützen die Zahlen folglich auch die Zahlen der aus der Ableitung erhaltenen Zahlenwerte für die Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Schritt 5:

Im letzten Schritt muss von der in Schritt 4 erhaltenen Population der für eine ASCT nicht geeigneten Patienten der Anteil der Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 83,1 Millionen (Stand 31. März 2021) (49) und 73,3 Millionen Personen in der GKV (48) ergibt sich ein Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,15 % (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anteil der Personen in der GKV in Deutschland im Jahr 2020

	2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	83.121.363
Personen in der GKV insgesamt ^b	73.274.000
Anteil Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung (%)	88,15
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (49).	
b: basierend auf den Daten des BMG (48).	
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SV: Spitzenverband,	

Die Zielpopulation des für dieses Dossier bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebietes von Daratumumab zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, beträgt 3.150 bis 3.676 Patienten in der GKV.

Die einzelnen Schritte zur Berechnung sind aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheiten behaftet, welchen auch durch die Darstellung einer Spanne nicht vollumfänglich Rechnung getragen werden kann. Unsicherheiten entstehen unter anderem dadurch, dass für die einzelnen Berechnungsschritte unterschiedliche Quellen zur Bestimmung der Anteile herangezogen werden müssen. Dieses wiederum beinhaltet Unterschiede in den Erhebungsmethoden und der ausgewählten Stichprobe. Den Unsicherheiten kann mit den Zahlen für die autologen Stammzelltransplantationen beim Multiplen Myelom aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen begegnet werden (65). Diese sind in guter Übereinstimmung mit den aus der Ableitung erhaltenen Zahlenwerten für die Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. In der Umkehrung stützen die Zahlen damit auch die Zahlen der aus der Ableitung erhaltenen Zahlenwerte für die Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass basierend auf den zugrunde gelegten Daten und den weiterführenden Überlegungen zur Begegnung von Unsicherheiten, die beste verfügbare Evidenz herangezogen worden ist und die vorgeschlagene Anzahl an Patienten in der Zielpopulation Berücksichtigung finden kann.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.150 bis 3.676

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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 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 (1) berechnet.

Für die Berechnung der Zielpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes in Abschnitt 3.2.4 wird von der vom RKI publizierten Prognose für die Inzidenz für das Jahr 2016 einerseits und der Prognose des RKI für das Jahr 2020 andererseits ausgegangen. Für die Bestimmung des Anteils der SMM-Patienten wird auf eine bereits quantifizierte Spanne aus abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zurückgegriffen (53-55). Diese Daten werden mit Daten aus einer orientierenden Literaturrecherche abgeglichen und bestätigt (59, 61). Zur Bestimmung des Anteils der SMM-Patienten in der Zielpopulation, die im Verlauf ihrer Erkrankung therapiebedürftig werden, wird eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Neben der vielfach zitierten Publikation von Kyle et al. aus dem Jahr 2007 (57) wird eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2018 ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Kyle identifiziert (62). Da diese einerseits einen größeren und aktuelleren Datensatz analysiert und andererseits die Krankheitsprogression anhand der überarbeiteten IMWG-Kriterien (17) beurteilt, wird diese Publikation für die Bestimmung des Anteils der SMM-Patienten in der Zielpopulation, die im Verlauf ihrer Erkrankung therapiebedürftig werden, verwendet. Für die weiteren Schritte zur Berechnung der Zielpopulation – Berücksichtigung der lebenden Patienten mit Multiplem Myelom und die Aufteilung der Patienten mit Multiplem Myelom in für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet und nicht geeignet – wird auf eine Krankenkassendaten-Analyse zurückgegriffen. Die durchgeführte Krankenkassendaten-Analyse basiert auf Daten aus der Forschungsdatenbank des InGef, und enthält Daten aus 70 verschiedenen Krankenkassen von ca. vier Millionen gesetzlich krankenversicherten Personen (Stand 01. Januar 2017). Diese repräsentieren 4,9 % der Gesamtbevölkerung und 5,7 % der GKV-Bevölkerung. Die Datenbank repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes. Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (64). Somit stellt die Krankenkassendaten-Analyse eine solide Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet und nicht geeignet sind, dar. Der Abgleich der auf dieser Basis ermittelten Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, mit der Anzahl tatsächlich transplantierte Patienten aus dem Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (65), dient der Plausibilisierung und Validierung der Ergebnisse des gewählten Ansatzes.

Für den letzten Schritt, der Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamts (49) und des Bundesministeriums für Gesundheit (48) verwendet.

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 2015/2016. 12. Ausgabe 2019. 2019.
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(5):563-79.
4. Eby CS. *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias*. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-64.
5. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY*. European Journal of Haematology. 2006;77:378-86.
6. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. *Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease*. Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2014;8:407-13.
7. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Review of Hematology. 2014;7:113-25.
8. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007;21:1231-46.
9. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18:673-88.
10. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation*. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:587-600.
11. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1779-88.
12. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). 2020 [30.08.2021]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.
13. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group*. Journal of Clinical Oncology. 2010;28:4976-84.
14. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. Br J Haematol. 2011;154:76-103.
15. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. International Journal of Cardiology. 2015;203:305-6.
16. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. 2018 [24.09.2021].

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.

17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2014;15:e538-e48.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412-20.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)*. Leukemia. 2018.
28. Holland JF, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, Brindley CO, et al. *A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma*. Blood. 1966;27:328-42.
29. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *Multiple myeloma: II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients*. Journal of the American Medical Association. 1964;189:758-62.
30. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances*. American journal of hematology. 2016;91:90-100.
31. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study*. The Lancet. 2010;376(9758):2075-85.
32. Kumar L, Mookerjee A, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Srinivas V. *Low dose dexamethasone plus lenalidomide (Len-dexa) versus thalidomide (Thal-dexa) as*

- induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2015;15:e146.
33. Liwing J, Uttervall K, Lund J, Aldrin A, Blimark C, Carlson K, et al. *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population.* Br J Haematol. 2014;164(5):684-93.
34. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma.* Journal of Clinical Oncology. 2013;31(4):448-55.
35. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, Wijermans P, Victoria Mateos M, Gimsing P, et al. *Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study.* American journal of hematology. 2014;89(4):355-62.
36. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Duhren U, Lu J, et al. *Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial.* Journal of Clinical Oncology. 2016;34(30):3609-17.
37. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials.* Blood. 2011;118(5):1239-47.
38. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. *Multiple myeloma.* Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.
39. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. *Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival.* Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35):5775-82.
40. Robinson D, Jr., Esseltine DL, Regnault A, Meunier J, Liu K, van de Velde H. *The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials.* Br J Haematol. 2016;174(3):368-81.
41. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr., Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, et al. *Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial.* European Journal of Haematology. 2012;89(1):16-27.
42. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, et al. *Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide.* Haematologica. 2015;100(6):826-33.
43. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma.* N Engl J Med. 2019;380(22):2104-15.
44. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma.* New England Journal of Medicine. 2018;378(6):518-28.

45. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Jahre 2011-2016. 2021 [27.09.2021]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
46. 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 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3347/2019-09-19_Modul3B_Elotuzumab.pdf.
47. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Cilag - Berechnung der Zielpopulation. 2021.
48. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln. 2021 [09.09.2021]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
49. Destatis. Statistisches Bundesamt. 2021. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 31.03.2021. 2021 [09.09.2021]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
50. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. EHA Annual Congress Abstracts 2015:P647. New Evidence in Oncology; Oct. 3.22015. p. 13-7.
51. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 1980;302(24):1347-9.
52. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28):470-6.
53. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 351, Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid. Stand: Dezember 2015. 2015 [29.09.2021]. https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
54. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 367, Carfilzomib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand: Februar 2016. 2016 [29.09.2021]. https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
55. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 452, Carfilzomib (Multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand: Oktober 2016. 2016 [29.09.2021]. https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
56. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 698, Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Dezember 2018. 2018 [29.09.2021]. https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

57. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2582-90.
58. Dimopoulos MA, Mouloupoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. *Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma*. The American Journal of Medicine. 1993;94(1):57-61.
59. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. *Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2013;369(18):1762-5.
60. Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, Gonsalves WI, Kapoor P, Siddiqui MA, et al. *Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States*. Blood Cancer J. 2016;6(10):e486-e.
61. Ravindran A, Bartley AC, Ashrani AA, Gonsalves WI, Hashmi SK, Kapoor P, et al. *Prevalence and survival of smoldering multiple myeloma in the US: Analysis using a national dataset*. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):8035-.
62. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. *Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria*. Blood Cancer J. 2018;8(6).
63. Xcenda GmbH. *Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Endbericht Version 1.2*. 2018.
64. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2016;25(1):106-9.
65. DRST. *Deutsches Register für Stammzelltransplantation e.V. Jahresbericht 2019* 2019 [09.09.2021]. <http://www.drst.de/drst/download/jb2019.pdf>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklus 1-2): 1x wöchentlich Woche 9-24 (Zyklus 3-6): 1x alle 2 Wochen Woche 25-52 (Zyklus 7-13): 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 14+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	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)
		40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in sechs- und vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-6 (Zyklus 1): 1x wöchentlich Woche 7-54 (Zyklen 2-9): 1x alle 3 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+): 1x alle 4 Wochen	Erstes Behandlungsjahr: 22 Folgejahre: 13	Erstes Behandlungsjahr: 1 Folgejahre: 1
Bortezomib		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Woche 1-6 (Zyklus 1): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (8x) Woche 7-54 (Zyklen 2-9):	40	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)
		An den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)		
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4
Prednison		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Zyklus 1-4: 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (32x) Zyklus 5-9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	52	1
Melphalan		In sechs- bzw. fünföchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Prednison		In sechs- bzw. fünföchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In dreiwöchigen Zyklen über 8 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	8	4
Lenalidomid		Kontinuierlich in drei- bzw. vieröchigen Zyklen 25 mg <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): Tagen 1-14 der 21-Tage-Zyklen Ab Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28-Tage-Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 16+): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28-Tage-Zyklen	Erstes Behandlungsjahr: 259 Folgejahre: 273	Erstes Behandlungsjahr: 1 Folgejahre: 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)
Dexamethason		Kontinuierlich in drei- bzw. vierwöchigen Zyklen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der 21-Tage-Zyklen Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage-Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 52 (Zyklus 15+): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage-Zyklen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 1 40 mg: 1 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 1
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	13	4
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 200 mg pro Tag p.o. Täglich an 504 Tagen (42 Tage x 12 Zyklen)	12	42
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	12	4
Prednison		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	12	4
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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid 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 (Stand: Juli 2021) (1, 2). 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 Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt entweder intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht (KG) oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 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, 2).

Die Gabe von 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 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).

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, 2).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in sechs- und vierwöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 9 sind sechswöchig. Die Zyklen 10 und später sind vierwöchig. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklus 1) erfolgen wöchentliche Gaben (6 Gaben). In den Wochen 7 bis 54 (Zyklen 2 bis 9) erfolgt die Gabe einmal alle drei Wochen (8 Zyklen x 2 Gaben = 16 Gaben). Ab Woche 55 (Zyklus 10+) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 22 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (1, 2).

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

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

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison wird von einer dauerhaften Therapie mit Daratumumab ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan und Prednison vorgesehen (1, 2).

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 8 Zyklen. Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. Bortezomib wird zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Insgesamt ergeben sich daraus 32 Behandlungstage über 8 Zyklen (3).

Die Behandlung mit Lenalidomid erfolgt in einer Dosierung von 25 mg in drei- und vierwöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 8 sind dreiwöchig. Die Zyklen 9 und später sind vierwöchig. In den Wochen 1 bis 24 (Zyklus 1-8) erfolgen die Gaben an den Tagen 1-14 eines jeden 21-Tage-Zyklus (112 Gaben). In den Wochen 24 bis 52 (Zyklen 9 bis 15) erfolgen die Gaben an den Tagen 1-21 eines jeden 28-Tage-Zyklus (7 Zyklen x 21 Gaben = 147 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 16+) erfolgt die Gabe ebenfalls an den Tagen 1-21 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 259 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 273 Behandlungstage an (3).

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt in den Wochen 1 bis 24 (Zyklus 1-8) 20 mg einmal täglich p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus (64 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklus 9-15) beträgt die empfohlene Dosis 40 mg an den Tagen 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus (28 Gaben). Dieses Behandlungsschema setzt sich in den folgenden Zyklen (16+) fort (52 Gaben). Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 92 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 52 Behandlungstage an (3).

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (3).

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (3).

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (3).

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) für maximal 12 Zyklen. Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt in einer Dosierung von 200 mg oral pro Tag. Die Gabe erfolgt täglich. Bei 12 Zyklen zu je 42 Tagen ergeben sich somit insgesamt 504 Behandlungstage (5).

Melphalan wird ebenso in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) über 12 Zyklen angewandt. Es werden 0,25 mg/kg KG verwendet. Die Anwendung von Melphalan erfolgt einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 12 Zyklen ergeben sich dadurch insgesamt 48 Behandlungstage mit Melphalan (5).

Prednison wird ebenso in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) über 12 Zyklen angewandt. Die Dosierung beträgt 2 mg/kg KG. Die Anwendung von Prednison erfolgt einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 12 Zyklen ergeben sich dadurch insgesamt 48 Behandlungstage mit Prednison (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG intravenös oder 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklus 1-2): 1x wöchentlich Woche 9-24 (Zyklus 3-6): 1x alle 2 Wochen Woche 25-52 (Zyklus 7-13): 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 14+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg p.o.	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1x täglich an den Tagen 1-21	
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in sechs- und vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-6 (Zyklus 1): 1x wöchentlich Woche 7-54 (Zyklen 2-9): 1x alle 3 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Woche 1-6 (Zyklus 1): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (8x)	40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Woche 7-54 (Zyklen 2-9): An den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Prednison		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Zyklus 1-4: 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (32x) Zyklus 5-9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	52
Melphalan		In sechs- bzw. fünfwoöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Prednison		In sechs- bzw. fünföchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In dreiöchigen Zyklen über 8 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	32
Lenalidomid		Kontinuierlich in drei- bzw. vieröchigen Zyklen 25 mg <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): Tagen 1-14 der 21- Tage-Zyklen Ab Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28- Tage-Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 16+): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28- Tage-Zyklen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 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 drei- bzw. vierwöchigen Zyklen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der 21-Tage- Zyklen Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage- Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 52 (Zyklus 15+): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage- Zyklen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 200 mg pro Tag p.o. Täglich an 504 Tagen (42 Tage x 12 Zyklen)	504
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	48
Prednison		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	48
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	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 Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<i>Intravenös:</i> 16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg 3 x 400 mg 1 x 100 mg	<i>Intravenös:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29.900 mg <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg	
			<i>Subkutan:</i> 1.800 mg 1 x 1.800 mg	<i>Subkutan:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg	
Lenalidomid		273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	6.825 mg	
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	2.080 mg	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13	<i>Intravenös:</i> 16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg 3 x 400 mg	<i>Intravenös:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.600 mg <u>Folgejahre:</u>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Stammzelltransplantation nicht geeignet sind		1 x 100 mg	16.900 mg
			Subkutan: 1.800 mg 1 x 1.800 mg	Subkutan: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		40	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 2,5 mg	100 mg
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 17,1 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 114 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	52	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 2,5 mg	130 mg
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 17,1 mg	648 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			9 FTA zu je 2 mg	
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 114 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 2,5 mg	80 mg
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.475 mg <u>Folgejahre:</u> 6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1-8: 20 mg 1 TAB zu je 20 mg Zyklus 9+: 40 mg 1 TAB zu je 40 mg <u>Folgejahre:</u> 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.400 mg <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 TAB zu je 40 mg	
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	2.080 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	504	4 HKP zu je 50 mg	100.800 mg
Melphalan		48	0,25 mg/kg KG x 77,0 kg = 19,25 mg 10 FTA zu je 2 mg	960 mg
Prednison		48	2 mg/kg KG x 77,0 kg = 154 mg 8 TAB zu je 20 mg	7.680 mg
Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation; DDD: Defined Daily Dose kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; DFL: Durchstechflasche; TAB: Tabletten; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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“ (6) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird bei intravenöser Anwendung in einer Dosierung von 16 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 1.232 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 29.900 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Daratumumab wird bei subkutaner Anwendung in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 21.600 mg verbraucht.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

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

Daratumumab wird bei subkutaner Anwendung in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 21.600 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. Bei einer KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 40 Behandlungstagen werden somit 100 mg verbraucht.

Melphalan

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

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF eingenommen. Bei einer KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergeben sich 114 mg pro Gabe. Das sind 6 Tabletten (TAB) zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. Bei einer KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Es ergeben sich bei 52 Behandlungstagen 130 mg Verbrauch.

Melphalan

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

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF eingenommen. Bei einer KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergeben sich 114 mg pro Gabe. Das sind 6 TAB zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. Bei einer KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Es ergeben sich bei 32 Behandlungstagen 80 mg Verbrauch.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg eingenommen. Bei 259 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 6.475 mg. In den Folgejahren werden bei 273 Gaben somit 6.825 mg verbraucht. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg in den Zyklen 1 bis 8 und 40 mg in den folgenden Zyklen eingenommen. Bei 64 Behandlungstagen à 20 mg und 28 Behandlungstagen à 40 mg im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 2.400 mg. In den Folgejahren werden bei 52 Gaben mit einer Dosierung von 40 mg 2.080 mg verbraucht. Die Gabe erfolgt kontinuierlich.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

Thalidomid wird in einer Dosierung von 200 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Bei 504 Behandlungstagen ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 100.800 mg.

Melphalan

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

Prednison

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	1.827,29 € (Darzalex®, 400 mg, N1, 1 St)	1.825,52 € (1,77 € ^a ; 0,00 € ^c)
Daratumumab	467,46 € (Darzalex®, 100 mg, N1, 1 St)	465,69 € (1,77 € ^a ; 0,00 € ^c)
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex®, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 € ^a ; 0,00 € ^c)
Dexamethason	187,76 € ^b (Dexamethason TAD®, 40 mg, N2, 50 St)	185,99 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	8.330,89 € (Revlimid®, 25 mg, N1, 21 St)	7.853,92 € (1,77 € ^a ; 475,20 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib ^d	1.039,39 € ^d (Bortezomib HEXAL®, 2,5 mg, N1, 1 St)	988,82 € ^d (1,77 € ^a ; 48,80 € ^c)
Daratumumab	1.827,29 € (Darzalex®, 400 mg, N1, 1 St)	1.825,52 € (1,77 € ^a ; 0,00 € ^c)
Daratumumab	467,46 € (Darzalex®, 100 mg, N1, 1 St)	465,69 € (1,77 € ^a ; 0,00 € ^c)
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex®, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 € ^a ; 0,00 € ^c)
Dexamethason	118,61 € ^b (Dexamethason TAD®, 20 mg, N2, 50 St)	116,84 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	187,76 € ^b (Dexamethason TAD®, 40 mg, N2, 50 St)	185,99 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	8.330,89 € (Revlimid®, 25 mg, N1, 21 St)	7.853,92 € (1,77 € ^a ; 475,20 € ^c)
Melphalan	53,94 € (Alkeran®, 2 mg, 50 St)	49,79 € (1,77 € ^a ; 2,38 € ^c)
Prednison	26,57 € ^b (Prednison HEXAL®, 20 mg, 100 St)	24,80 € (1,77 € ^a)
Thalidomid	516,10 €	485,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	(Thalidomide Celgene®, 50 mg, N1, 28 St)	(1,77 € ^a ; 28,89 € ^c)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V b: Festbetrag Stufe 1 c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € und den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel. Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2021.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab ist für die intravenöse Anwendung in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (7).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 467,46 €. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 465,69 €.

100 mg (1 Stück): 467,46 € - 1,77 € = 465,69 €

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 1.827,29 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.825,52 €.

400 mg (1 Stück): 1.827,29 € - 1,77 € = 1.825,52 €

Daratumumab ist für die subkutane Anwendung in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 1.800 mg, N1, 1 Stück (7).

Der AVP für Darzalex® 1.800 mg beträgt 5.809,59 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.807,82 €.

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

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 8.330,89 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 475,20 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

25 mg (21 Stück): $8.330,89 \text{ €} - 475,20 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 7.853,92 \text{ €}$

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,76 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

40 mg (50 Stück): $187,76 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 185,99 \text{ €}$

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab ist für die intravenöse Anwendung in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (7).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 467,46 €. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 465,69 €.

100 mg (1 Stück): $467,46 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 465,69 \text{ €}$

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 1.827,29 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.825,52 €.

400 mg (1 Stück): $1.827,29 \text{ €} - 0,00 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.825,52 \text{ €}$

Daratumumab ist für die subkutane Anwendung in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 1.800 mg, N1, 1 Stück (7).

Der AVP für Darzalex® 1.800 mg beträgt 5.809,59 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.807,82 €.

1.800 mg (1 Stück): $5.809,59 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 5.807,82 \text{ €}$

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.039,39 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 48,80 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €.

2,5 mg (1 Stück): 1.039,39 € - 48,80 € - 1,77 € = 988,82 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 53,94 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,38 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

2 mg (50 Stück): 53,94 € - 2,38 € - 1,77 € = 49,79 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,57 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,01 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

20 mg (100 Stück): 26,57 € - 1,77 € = 24,80 €

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.039,39 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 48,80 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €.

2,5 mg (1 Stück): 1.039,39 € - 48,80 € - 1,77 € = 988,82 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 53,94 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,38 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

2 mg (50 Stück): 53,94 € - 2,38 € - 1,77 € = 49,79 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,57 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 28,95 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

20 mg (100 Stück): 26,57 € - 1,77 € = 24,80 €

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib HEXAL®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.039,39 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 48,80 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €.

2,5 mg (1 Stück): 1.183,73 € - 48,80 € - 1,77 € = 988,82 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 8.330,89 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 475,20 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

25 mg (21 Stück): 8.330,89 € - 475,20 € - 1,77 € = 7.853,92 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 118,61 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

20 mg (50 Stück): 118,61 € - 1,77 € = 116,84 €

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,76 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 8.330,89 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 475,20 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

25 mg (21 Stück): 8.330,89 € - 475,20 € - 1,77 € = 7.853,92 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,76 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

Die Kosten für Thalidomid (Thalidomide Celgene®) 50 mg 28 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 516,10 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe 28,89 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

50 mg (28 Stück): 516,10 € - 28,89 € - 1,77 € = 485,44 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 53,94 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,38 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €.(7).

2 mg (50 Stück): 162,76 € - 2,38 € - 1,77 € = 49,79 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,57 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,01 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (7).

20 mg (100 Stück): 26,57 € - 1,77 € = 24,80 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 22 Folgejahre: 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	40
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	52
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	32
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 22. März 2019 (Vorgangsnummer: 2018-10-01-D-403) und zum laufenden Verfahren zu Daratumumab (Beginn des Verfahrens: 01.08.2021) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (8), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (9).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Daratumumab

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

Für die subkutane Applikation von Daratumumab fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison***

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Daratumumab

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

Für die subkutane Applikation von Daratumumab 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.

Melphalan

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

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Bortezomib

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

Melphalan

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

Prednison

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib 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.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

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

Dexamethason

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

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

Melphalan

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

Prednison

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 (8).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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 Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 x 71,00 € = 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u>

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
	Stammzelltransplantation nicht geeignet sind		13 x 71,00 € = 923,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 x 71,00 € = 1.562,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	40 x 81,00 € = 3.240,00 €
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	52 x 81,00 € = 4.212,00 €
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Dexamethason		-	-

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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 Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>
		136.671,75 €		1.633,00 €	138.304,75 €
		<u>Folgejahre:</u>		<u>Folgejahre:</u>	<u>Folgejahre:</u>
		77.249,25 €		923,00 €	78.172,25 €
<i>Subkutan</i>					

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
	Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<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 €
+ Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € - 239.144,69 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 € - 179.722,19 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € - 240.777,69 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 € - 180.645,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Intravenös			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.729,50 € <u>Folgejahre:</u> 77.249,25 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.562,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 132.291,50 € <u>Folgejahre:</u> 78.172,25 €
		Subkutan			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 127.772,04 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 127.772,04 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
+ Bortezomib		39.552,80 € Für die Zyklen 1-9.	-	3.240,00 €	42.792,80 € Für die Zyklen 1-9.

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
		Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10			Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
+ Melphalan		348,53 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	-	348,53 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
+ Prednison		74,40 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	-	74,40 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 167.747,77 € - 170.705,23 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 € - 77.249,25 €	-	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 4.802,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 167.747,77 € - 175.507,23 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 € - 78.172,25 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltrans- plantation nicht geeignet sind	51.418,64 €	-	4.212,00 €	55.630,64 €
+ Melphalan		348,53 €	-	-	348,53 €
+ Prednison		74,40 €	-	-	74,40 €
= Gesamtkosten		51.841,57 €	-	4.212,00 €	56.053,57 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib ^c	Erwachsene Patienten mit neu	31.642,24 € Für die Zyklen 1-8.	-	2.592,00 €	34.234,24 € Für die Zyklen 1-8.

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 Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9			Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9
+ Lenalidomid		102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,67 € <u>Folgejahre:</u> 371,98 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,67 € <u>Folgejahre:</u> 371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 134.162,87 € <u>Folgejahre:</u> 102.472,94 €	-	2.592,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.754,87 € <u>Folgejahre:</u> 102.472,94 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	102.100,96 €	-	-	102.100,96 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		102.472,94 €	-	-	102.472,94 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	34.951,68 €	-	-	34.951,68 €
+ Melphalan		497,90 €	-	-	497,90 €
+ Prednison		99,20 €	-	-	99,20 €
= Gesamtkosten		35.548,78 €	-	-	35.548,78 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Für die intravenöse Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 69 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 23 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.825,52 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 465,69 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 136.671,75 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 77.249,25 €.

Für die subkutane Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 23 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 13 DFL (Wirkstärke 1.800 mg). Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 133.579,86 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.501,66 €.

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

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen bei intravenöser Applikation von Daratumumab 1.633,00 € im ersten Behandlungsjahr und 923,00 € in allen Folgejahren an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab 239.144,69 € im ersten Behandlungsjahr und 179.722,19 € in allen Folgejahren.

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab 236.052,80 € im ersten Behandlungsjahr und 177.974,60 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung betragen die Arzneimittelkosten demnach pro Patient 236.052,80 € - 239.144,69 € im ersten Behandlungsjahr und 177.974,60 € - 179.722,19 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab GKV-Gesamtkosten in Höhe von 240.777,69 € im ersten Behandlungsjahr und 180.645,19 € in allen Folgejahren.

Daraus ergeben sich **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab GKV-Gesamtkosten in Höhe von 236.052,80 € im ersten Behandlungsjahr und 177.974,60 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich GKV-Gesamtkosten in der Höhe von 236.052,80 € - 240.777,69 € im ersten Behandlungsjahr und 177.974,60 € - 180.645,19 € in allen Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Für die intravenöse Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 22 Gaben insgesamt 66 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 22 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.825,52 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 465,69 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 130.729,50 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 77.249,25 €.

Für die subkutane Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 22 Gaben insgesamt 22 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 13 DFL (Wirkstärke 1.800 mg). Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 127.772,04 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.501,66 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 40 Gaben Bortezomib zu je 2,47 mg über 9 Zyklen werden 40 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 39.552,80 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,1 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 49,79 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 348,53 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Prednison

Prednison wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 114 mg notwendig ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 6 TAB zu je 20 mg entnommen werden. Prednison steht in Packungen zu je 100 TAB zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 4.320 mg werden insgesamt 3 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 24,80 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 74,40 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen bei intravenöser Applikation von Daratumumab 1.562,00 € im ersten Behandlungsjahr und 923,00 € in allen Folgejahren an. Für die Zubereitung von Bortezomib fallen für 40 Gaben über 9 Zyklen 3.240,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab 170.705,23 € im ersten Behandlungsjahr und 77.249,25 € in allen Folgejahren.

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab 167.747,77 € im ersten Behandlungsjahr und 75.501,66 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung betragen die Arzneimittelkosten demnach pro Patient 167.747,77 € - 170.705,23 € im ersten Behandlungsjahr und 75.501,66 € - 77.249,25 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab in Höhe von 172.267,23 € im ersten Behandlungsjahr und 78.172,25 € in allen Folgejahren.

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab in Höhe von 167.747,77 € im ersten Behandlungsjahr und 75.501,66 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich GKV-Gesamtkosten in der Höhe von 167.747,77 € - 172.267,23 € im ersten Behandlungsjahr und 75.501,66 € - 78.172,25 € in allen Folgejahren.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison***Bortezomib***

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 52 Gaben Bortezomib zu je 2,47 werden 52 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 988,82 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 51.418,64 € für insgesamt 9 Zyklen.

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,1 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 49,79 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 348,53 € für insgesamt 9 Zyklen.

Prednison

Prednison wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 114 mg notwendig ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 6 TAB zu je 20 mg entnommen werden. Prednison steht in Packungen zu je 100 TAB zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 4.320 mg werden insgesamt 3 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 24,80 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 74,40 € für insgesamt 9 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen für Bortezomib 4.212,00 € über 9 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 51.841,57 € über 9 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 56.053,57 € über 9 Zyklen.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***Bortezomib***

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben Bortezomib zu je 2,47 werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung 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.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg eingenommen. Eine Arzneimittelpackung mit 21 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. Bei 259 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 6.475 mg. In den Folgejahren werden bei 273 Gaben somit 6.825 mg verbraucht. Dafür werden pro Jahr 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 102.100,96 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.400 mg Dexamethason im ersten Behandlungsjahr werden 2 Packungen Dexamethason TAD® 20 mg (50 Stück) und 1 Packung Dexamethason TAD® 40 mg (50 Stück) benötigt. In den Folgejahren werden für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason 2 Packungen Dexamethason TAD® 40 mg (50 Stück) benötigt. 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. 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 für das erste Behandlungsjahr auf 419,67 € und auf 371,98 € für alle Folgejahre.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 134.162,87 € im ersten Behandlungsjahr und 102.472,94 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 136.754,87 € im ersten Behandlungsjahr und 102.472,94 € in allen Folgejahren.

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 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.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

Thalidomid wird in einer Dosierung 200 mg p.o. pro Tag verabreicht. Ein Zyklus dauert 42 Tage und es gibt 12 Zyklen. Das ergeben sich insgesamt 504 Behandlungstage. Daraus folgt ein Verbrauch von 100.800 mg. Thalidomid steht in einer Packung mit 28 HKP in der Wirkstärke 50 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 485,44 € und enthält 1.400 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 100.800 mg werden 72 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 34.951,68 € über alle 12 Zyklen.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG p.o. pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,0 kg erfolgt eine Dosierung von 19,25 mg. Hierzu werden 10 FTA zu je 2 mg verbraucht. Durch die insgesamt 12 Zyklen ergeben sich 48 Behandlungstage. Daraus folgt über 12 Zyklen eine Gesamtmenge von 960 mg. Melphalan steht in einer Packung mit 50 FTA in der Wirkstärke 2 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 49,79 € und enthält 100 mg Wirkstoff. Es werden somit 10 Packungen benötigt. Daraus folgen über alle 12 Zyklen Kosten für die GKV in Höhe von 497,90 €.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oral pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,0 kg erfolgt eine Dosierung von 154 mg. Hierzu werden 8 TAB zu je 20 mg verbraucht. Über 12 Zyklen gibt es 48 Behandlungstage. Daraus folgt eine Gesamtmenge von 7.680 mg Wirkstoff. Prednison steht in einer Packung mit 100 TAB in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 24,80 € und enthält 2.000 mg Wirkstoff. Es werden somit 4 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV in Höhe von 99,20 € über 12 Zyklen.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 35.548,78 € 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.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Ausgehend von ca. 3.150 bis 3.676 Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

Infusionsbedingte Reaktionen stehen der Therapie mit Daratumumab nicht entgegen. Sowohl ein ausführlicher Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan; RMP) als auch die Prä- und Postmedikation machen die infusionsbedingten Reaktionen schnell erkennbar und gut handhabbar. Zudem bietet die Möglichkeit der subkutanen Dosierung einen alternativen Applikationsweg. 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 konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt wird.

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegt in der Studie MAIA bei 12,6 % in dem Studienarm mit Daratumumab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenzen

In einer Studie zur Patientenpräferenz, an der 282 Patienten mit Multiplem Myelom teilnahmen, war den Patienten eine Verlängerung der Lebenserwartung und der Wirksamkeit der Behandlung besonders wichtig (10). Eine Erstlinientherapie von nicht geeigneten Patienten mit Daratumumab in den zugelassenen Kombinationen mit Lenalidomid und Dexamethason und mit Bortezomib, Melphalan und Prednison entspricht der Patientenpräferenz, da es durch

die Therapiekombination mit Daratumumab im gesamten Anwendungsgebiet zu einer zusätzlichen Verlängerung des OS (3. Datenschnitt: HR = 0,68; 95 %-KI: [0,53; 0,86]; $p = 0,0014$, siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1) und PFS kommt (3. Datenschnitt: HR = 0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,66]; $p < 0,0001$, siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2) im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 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 15. September 2021. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2021. 2020.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2021. 2021.
5. Celgene Europe BV. Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2021. 2021.
6. Destatis. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
7. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Steuer-Kompetenz online. 2021 [30.09.2021]. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
8. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 01. März 2020. 2020.
9. 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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: März 2019. 2019 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
10. Mühlbacher AC, Lincke H-J, Nuebling M. Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment. GMS Psycho-Social Medicine. 2008;5:Doc10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der 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 den Fachinformationen von Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (Stand: Juli 2021) (1, 2). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen.

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

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

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (s. u. Interferenzen). Das komplette 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 für infusionsbedingte Reaktionen (IRRs, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) zu reduzieren, sind Hinweise zur Prämedikation und Medikationen nach den Infusionen zu beachten, einschließlich der Hinweise zur Infusionsgeschwindigkeit. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der jeweiligen Fachinformation aufgelistet:

Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex®, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet.	
b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der 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).

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex[®], die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema anzuwenden ist.

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

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex[®], die als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet b: Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der 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.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Darzalex[®] Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex[®], die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (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 drei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 10 angewendet	
b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der 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.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

Infusionsgeschwindigkeit

Nach der Verdünnung soll Darzalex[®] mit der in folgender Tabelle 3-24 angegebenen initialen Infusionsgeschwindigkeit intravenös angewendet werden. Die dort angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn keine IRRs auftreten. Um die Anwendung zu erleichtern, kann die erste verordnete Dosis von 16 mg/kg in Woche 1 auf zwei aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden, d. h. jeweils 8 mg/kg an Tag 1 und an Tag 2, siehe folgende Tabelle.

Tabelle 3-24: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex[®] (16 mg/kg)

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerung der Geschwindigkeit ^a	Maximale Geschwindigkeit
Infusion in Woche 1				
<i>Option 1 (Infusion einer Einzeldosis)</i>				
Woche 1, Tag 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerung der Geschwindigkeit ^a	Maximale Geschwindigkeit
<i>Option 2 (Infusion einer geteilten Dosis)</i>				
Woche 1, Tag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Woche 1, Tag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Infusion in Woche 2 (16 mg/kg) ^b	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Anschließende Infusionen (ab Woche 3, 16 mg/kg) ^c	500 ml	100 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
a: Eine schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur vorgenommen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten. b: Ein Verdünnungsvolumen von 500 ml für die Dosis von 16 mg/kg soll nur verwendet werden, wenn in der vorherigen Woche keine IRRs aufgetreten sind. Anderenfalls ist ein Verdünnungsvolumen von 1.000 ml anzuwenden. c: Eine Änderung der initialen Infusionsgeschwindigkeit (100 ml/Stunde) bei den anschließenden Infusionen (d. h. ab Woche 3) soll nur vorgenommen werden, wenn während der vorherigen Infusion keine IRRs aufgetreten sind. Anderenfalls ist gemäß den in der Tabelle genannten Anweisungen für die Infusionsgeschwindigkeit in Woche 2 fortzufahren. Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter.				

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll vor der Infusion von Darzalex[®] entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Bei IRRs muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von Darzalex[®] sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden.

Zur Behandlung von IRRs kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit Darzalex[®] erforderlich sein, wie im Folgenden beschrieben:

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

Grad 3 (schwer): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, kann der erneute Start der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion auftrat, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 3-24:). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss Darzalex® dauerhaft abgesetzt werden.

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

Versäumte Dosis

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.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Infusion

Medikation vor der Infusion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Infusion von Darzalex® folgende Arzneimittel gegeben werden:

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, intravenös angewendet. Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des Kortikoids reduziert werden (60 mg orales oder intravenöses Methylprednisolon).
 - Kombinationstherapie:
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent), angewendet vor jeder Infusion von Darzalex®. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex®-Infusionstagen stattdessen als Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1).

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

- Antipyretika (650 bis 1000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Medikation nach der Infusion

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

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

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

Prophylaxe einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Darzalex® kann schwere IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein und es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Alle Patienten sollen während der gesamten Infusion auf IRRs überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist die Überwachung nach der Infusion so lange fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind.

In klinischen Studien wurden IRRs bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex® behandelten Patienten berichtet.

Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meistens vom Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex® eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex® unterbrochen werden und bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Infusionsreaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex® ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach Darzalex®-Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine Anwendung entsprechender Arzneimittel (z. B. inhalative Kortikoide, kurz und lang wirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutropenie/Thrombozytopenie

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

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

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

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

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler 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.

Sonstige Bestandteile

Jede 5 ml und 20 ml Durchstechflasche Darzalex® enthält 0,4 mmol bzw. 1,6 mmol (9,3 mg bzw. 37,3 mg) Natrium. Dies entspricht 0,46 % bzw. 1,86 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

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

Interferenz mit Serum-Protein Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch SPE und IFE detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter M-Proteine angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGκ-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den 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).

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

Art der Anwendung

Darzalex[®] ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke angewendet und ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation):

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen Darzalex[®]-Lösung und die Anzahl der benötigten Darzalex[®]-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die Darzalex[®]-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behälter die Menge an 0,9 %iger Natriumchloridlösung zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der Darzalex[®]-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der Darzalex[®]-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behälter gegeben wird, der/das 0,9 %ige Natriumchloridlösung enthält. Die Infusionsbeutel/-behälter müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behälter vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.
- Da Darzalex[®] kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C – 25°C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C – 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 µm) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- Darzalex® nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung

Dosierung

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 dem folgenden Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Pomalidomid und Dexamethason (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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der 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).

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

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 dem folgenden Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-26: 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 drei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 7 angewendet.	
b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 55 angewendet.	

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

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (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 dem folgenden Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet		
b: Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der 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

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Darzalex® Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

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 dem folgenden Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (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 drei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 10 angewendet b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 25 angewendet	

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

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 einer hämatologischen 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.

Empfohlene Begleitmedikationen – 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 bis 1.000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel nach der Injektion

Um das Risiko verzögerter IRRs 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 lang wirksamer 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. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Überwachungsmaßnahmen***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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von Darzalex® orale Kortikoide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex® kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8). Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß der 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 geringen Konzentrationen auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden.

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 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 SPE als auch durch 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

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

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 IgG1 κ -Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von 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 Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit 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-Proteine 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 substantziellen 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).

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.

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 (siehe Abschnitt 6.6 für besondere Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung).

- Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und gebrauchsfertig.
- Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist kompatibel mit Spritzenmaterial aus Polypropylen oder Polyethylen, mit subkutanen Infusionssets aus Polypropylen, Polyethylen oder PVC sowie mit Transfer- und Injektionsnadeln aus Edelstahl.

- Die Durchstechflasche mit Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung aus der gekühlten Lagerung (2-8 °C) nehmen und auf Raumtemperatur (15-30 °C) bringen. Die ungeöffnete Durchstechflasche kann zum Schutz vor Licht maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur und Raumlicht im Originalkarton gelagert werden. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen. Nicht schütteln.
- Bereiten Sie die Dosierspritze unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vor. Nach der Übertragung aus der Durchstechflasche in die Spritze ist die Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur und Raumlicht aufzubewahren (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) (3) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (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.

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.

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

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

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

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.
- An Erythrozyten gebundenes Daratumumab kann die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren.
- Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten wird nicht beeinflusst.
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab sind unter anderem die Behandlung der Test-Erythrozyten mit DTT, um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.
- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über die Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informieren.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen.
- Hinweise zur Notwendigkeit, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage heranzuziehen.

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

- Hinweise zur Notwendigkeit, die Gebrauchsinformation heranzuziehen.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-29: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

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 des Risk-Management-Plan „II. A. List of Important Risks“ (4). 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. Zudem werden Angaben spezifisch zum Anwendungsgebiet systemische Leichtketten-(AL)-Amyloidose nicht aufgeführt.

Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Tabelle 3-30: 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 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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Die Angaben aus dem Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation (Stand: Juli 2021) (1, 2), dem European Public Assessment Report (Stand: August 2021) (3) und dem aktuellen Risk Management Plan (Stand: Juni 2021, Version 8.6) (4) entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

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. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
3. Janssen-Cilag International NV. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021. 2021.
4. Janssen-Cilag International NV. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 8.6. Document No.: EDMS-RIM-463352, 1.0. Stand: 24. Juni 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 3-11 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 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.