

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

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

Stand: 31.03.2022

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	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	97
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	99
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	126
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB Kriterien)	20
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung des ISS und des Revised-ISS	21
Tabelle 3-3: Prognose gemäß des ISS und R-ISS	21
Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs	22
Tabelle 3-5: Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)	24
Tabelle 3-6: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2012 bis 2018 und Prognose für das Jahr 2022	30
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2013 bis 2018 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	31
Tabelle 3-8: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2027	33
Tabelle 3-9: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3	34
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
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)	85
Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie	102
Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	103

Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([V-Td]; 4-Wochen-Zyklus)	103
Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	104
Tabelle 3-24: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex® (16 mg/kg).....	104
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Pomalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	113
Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	113
Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([V-Td]; 4-Wochen-Zyklus)	114
Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	115
Tabelle 3-29: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	123
Tabelle 3-30: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	124
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017-2018 je 100.000 Einwohner).....	28
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018)	29
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018 je 100.000 Einwohner).....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µmol	Mikromol
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCMA	B-cell Maturation Antigen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CAR-T	Chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie (hypercalcemia), Nierenversagen (renal insufficiency), Anämie (anemia), Knochenläsionen (bone lesions)
del[13q]	Deletion of chromosome 13
d. h.	das heißt
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DFL	Durchstechflasche
dFLC	Differenz der freien Leichtketten
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTT	Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol
D-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
D-Vd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates

Abkürzung	Bedeutung
E420	Sorbitol
FLC	Freie Leichtkette (Free Light Chain)
g	Gramm
gain 1q	Gain of Chromosome 1q
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	hereditäre Fruktoseintoleranz
HKP	Hartkapsel
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease and Related Health Problems)
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
IRRs	Risiko infusionsbedingter Reaktionen
ISS	Internationales Staging-System (International Staging System)
IU	International Unit
l	Liter
lip	liposomal
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
M-Protein	Monoklonales Protein
N	Normgröße
PAES	Post-authorisation efficacy study
PBD	Polybutadien
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PE	Polyethylen
peg. lip.	pegyliert liposomal
PES	Polyethersulfon
p.o.	per os
PP	Polypropylen
PP + PE	Polyolefinblend
PR	partiell Ansprechen (Partial Response)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
R-ISS	Revidiertes Internationales Staging-System (Revised International Staging System)
s.c.	subkutan
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLAM	Signaling Lymphocytic Activation Molecule
SLiM	Myelom-definierende Biomarker: Knochenmarkinfiltration (S), Freie Leichtketten (Li), Fokale Läsionen im MRT (M)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Abkürzung	Bedeutung
SMM	Smoldering Multiple Myelom
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
st	Stück
TAB	Tablette
UE	Unerwünschtes Ereignis
Vd	Bortezomib und Dexamethason
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VMP	Bortezomib-Melphalan-Prednison
V-Td	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.

Die Zulassung von Daratumumab durch die EU erfolgte am 28.04.2017 mit der folgenden Indikation:

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

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das erste von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 06.05.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-019) statt. Ziel des Beratungsgesprächs war es die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die verschiedenen zukünftigen Indikationen zu erfragen (1).

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

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

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

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

oder

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

Mit dem Informationsschreiben vom 30.09.2015 informierte der G-BA die Janssen-Cilag GmbH, dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung vom 22.09.2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in Verbindung mit der Zulassung neuer Arzneimittel geändert und wie folgt bestimmt hat (2):

- Bortezomib als Monotherapie

oder

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 27.07.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-101 und 2017-B-110) statt (3). Ziel des Beratungsgesprächs war es vor der Einreichung des Dossiers die aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die zu bewertenden Indikationen zu erfragen.

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

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

Die in den aufgeführten Beratungen festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde mit dem Beschluss vom 05.12.2019 im Nutzenbewertungsverfahren nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO zum Wirkstoff Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Anwendungsgebiet „Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben“ (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456) (4) um die folgenden Therapien ergänzt:

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

Somit ergibt sich für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie fand ebenfalls im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason „zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben“ (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-676) mit Beschluss vom 04.11.2021 (5) Anwendung. 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 (Studie POLLUX) und für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Studie CASTOR).

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 und 2017-B-110-G) als auch dem Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30.09.2015 entnommen (1-3). Als weitere Quelle wurde der Beschluss vom 05.12.2019 im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Anwendungsgebiet „Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die

mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben" (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456) sowie der Beschluss vom 04.11.2021 im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Anwendungsgebiet „Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben“ (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-676) herangezogen (4, 5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 06. Mai 2014). 2014.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 30. September 2015). 2015.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2017-B-101 und 2017-B-110 (Datum: 27. Juli 2017). 2017.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom). Stand: 5. Dezember 2019 2019 [17.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-467/2019-12-05_Geltende-Fassung_Pomalidomid_D-456.pdf.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason). Stand: 4. November 2021 2021 [21.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5107/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_BAnz.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.

Das Multiple Myelom – eine systemische Erkrankung

Das Multiple Myelom ist eine von Plasmazellen ausgehende, bösartige und häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (1). Ursächlich für die Erkrankung ist eine unkontrollierte Zellteilung der Plasmazellen, der komplexe genetische Veränderungen zugrunde liegen können. Gemäß der physiologischen Funktion der Plasmazellen produzieren auch Myelomzellen große Mengen von Antikörpern, die allerdings keine immunologische Schutzwirkung haben und häufig von fehlerhafter molekularer Struktur sind. Vorstufen des (symptomatischen) Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) sowie das Smoldering Multiple Myeloma (SMM) (2). Während sowohl MGUS als auch SMM klinisch inapparent sind, ist das Entstehen eines klinisch manifesten MM innerhalb der nächsten 5 Jahre nach Diagnose eines SMM 10-fach erhöht im Gegensatz zum MGUS (3). Die Ursachen für die Transformation eines MGUS/SMM zu einem klinisch manifesten MM sind weitestgehend unbekannt, werden aber mit verschiedenen genetischen und genomischen Veränderungen in Verbindung gebracht. Als Risikofaktoren oder prädiktive Marker lassen sich labordiagnostische Parameter wie das Verhältnis der involvierten zur nicht-involvierten Leichtkette, die Menge an monoklonalem Protein im Serum, der Anteil von Plasmazellen im Knochenmark sowie das Vorliegen von Hochrisikozytogenetik (t(4;14), t(14;16), gain 1q, del[13q]/monosomy 13) verwenden (4, 5). Darüber hinaus werden erhöhte Plasmazellen im Blut als mögliches Anzeichen eines Fortschreitens zum MM beschrieben (6).

Die klinische Präsentation des Multiplen Myeloms sowie die damit verbundenen Symptome lassen sich durch die massive Expansion der Myelomzellen im Knochenmark sowie der enormen Produktion von Antikörpern durch die Myelomzellen erklären.

Das klinische Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms

Die klinische Manifestation des Multiplen Myeloms ist sehr heterogen und abhängig von dem Stadium der Erkrankung sowie von Vorerkrankungen des Patienten. Häufig erschweren unspezifische Symptome eine frühzeitige Diagnose. Die Symptome spiegeln dabei das Krankheitsgeschehen verzögert wider und auch ein Therapieansprechen oder eine Krankheitsprogression können nicht allein durch die Symptome charakterisiert werden. Der

Verlauf der Krankheit sowie die Aktivität des Myeloms können genauso wie das Ansprechen auf eine Therapie sehr gut über verschiedene Laborparameter charakterisiert werden, einschließlich sehr sensibler Methoden zum Nachweis von Myelomzellen oder deren veränderter DNA in Blut oder Knochenmark (7, 8).

Pathophysiologische Besonderheiten des Multiplen Myeloms sowie die daraus folgenden symptomatischen Charakteristika sind in der Folge beschrieben.

Myelomzellen stören die Hämatopoese

Myelomzellen residieren genau wie Plasmazellen überwiegend im Knochenmark. Eine massive Vermehrung der Plasmazellen führt zu einer Verdrängung der sonstigen Zellen im Knochenmark sowie einer Veränderung des Milieus und damit zu einer Störung der Hämatopoese. In der Folge kommt es zur Leukopenie und so zu einer Schwächung der Immunabwehr (9), einer Erythrozytopenie und damit zur Anämie mit Schwäche, Müdigkeit und Blässe (10) und zur Thrombozytopenie mit Blutungsneigung (10).

Myelomzellen stören das Gleichgewicht von Knochenabbau und Knochenaufbau

Die harte Knochensubstanz unterliegt einem ständigen Ab- und Aufbau. Verantwortlich für den Abbau von Knochensubstanz sind Osteoklasten, während Osteoblasten neue Knochensubstanz bilden. Ein Gleichgewicht in deren Aktivität ist entscheidend für einen gesunden Knochen und erlaubt eine ständige Anpassung der Knochensubstanz an die Anforderungen. Die massive Vermehrung von Myelomzellen im Knochenmark führt zu einer Veränderung der Mikroumgebung, z. B. durch die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. In der Folge werden Osteoklasten vermehrt aktiviert und Osteoblasten in ihrer Aktivität gehemmt. Läsionen in der harten Knochensubstanz werden auch als Osteolysen bezeichnet und bei Fortschreiten kann eine pathologische Fraktur resultieren, die auch ohne äußere Krafteinwirkung auftreten kann. Ein massiver Abbau von Knochensubstanz führt zur Freisetzung von Kalzium, welches sich im Blut anreichert und schwerwiegende Komplikationen verursachen kann (11).

M-Proteine lagern sich in Geweben ab und beeinträchtigen damit die Funktion verschiedener Organe

Myelomzellen produzieren in der Regel große Mengen von Antikörpern oder Antikörperfragmenten, die keinerlei physiologische Funktion erfüllen und oftmals fehlgefaltet sind. Diese auch als M-Protein bezeichneten Eiweiße finden sich in hoher Konzentration im Blut und werden so in viele Gewebe des Organismus getragen. Je nach physikalisch-chemischer Umgebung neigen die M-Proteine zur Ablagerung und können so systemisch Organschädigungen auslösen oder zur Hyperviskosität des Blutes beitragen. Häufig betroffen sind die Niere, das Herz und die Gefäße aber auch Nerven können durch M-Protein Ablagerungen betroffen sein (12-14). Bei einer sehr starken Ausprägung dieser Ablagerungen wird die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) als eigenständiges Krankheitsbild mit schlechter Prognose vom Multiplen Myelom abgegrenzt (15).

Eine komplexe Pathophysiologie führt zu vielfältigen Symptomen

Grundsätzlich lassen sich Patienten in solche mit neu diagnostizierter Erkrankung und solche mit einem Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) unterscheiden (16). In beiden Fällen können Symptome auftreten oder auch fehlen, während laborchemische Analysen ein Multiples Myelom oder ein Rezidiv verlässlich anzeigen. In etwa 75 % der Fälle sind die Patienten bei Erstdiagnose symptomatisch, wobei die Symptome mitunter unspezifisch sind (16). Ein Großteil der Patienten verspürt eine allgemeine Leistungsschwäche verbunden mit Müdigkeit – eine Folge der Anämie. Ebenfalls kann eine Infektanfälligkeit als Folge des Mangels an Leukozyten oder eine verstärkte Blutungsneigung als Folge der Thrombozytopenie in Erscheinung treten. Auch Gewichtsverlust ist als unspezifisches Symptom möglich.

Osteolysen und pathologische Frakturen bringen Schmerzen mit sich und können zu weiteren Komplikationen führen, wenn sie zum Beispiel im Bereich der Wirbelsäule auftreten (17). Kompressionen der Spinalnerven können mit sensorischen und motorischen Neuropathien einhergehen (10, 18). Bei einer Beeinträchtigung des Spinalkanals und des Rückenmarks kann es zu schwerwiegenden Behinderungen, einschließlich einer Querschnittslähmung oder einer Inkontinenz kommen (19).

Eine durch Knochenabbau bedingte Hyperkalzämie kann zu Herzrhythmusstörungen, psychischer Beeinträchtigung bis hin zur Psychose und zu einer gestörten Nierenfunktion führen und stellt damit ein erhebliches Risiko für Begleiterkrankungen dar (20, 21).

Eine Störung der Nierenfunktion tritt häufig auf und diese kann mitunter erheblich eingeschränkt sein. Neben hohen Kalziumspiegeln im Blut können auch Ablagerungen von M-Protein in den feinen Nierenkanälchen zu einer Einschränkung der Filtrationsleistung führen. Es reichern sich harnpflichtige Stoffe im Blut an und die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab. Gleichzeitig treten Anteile des M-Proteins in den Harn über und können einen schaumigen Urin als weiteres Symptom hervorrufen (22).

Ebenfalls durch Ablagerungen von M-Proteinen betroffen sind Gefäße, sodass es zu Zirkulationsstörungen z. B. im Bereich des Auges, verbunden mit Sehstörungen, kommen kann. Ablagerungen am Herzen führen unter Umständen zu Rhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz (23). Ablagerungen von M-Proteinen an Nervengewebe können Neuropathien auslösen (24).

Das klinische Bild des Multiplen Myeloms ist also vielfältig und muss vor allem in Bezug auf eine gewisse Komorbidität in der Population der älteren Patienten als unspezifisch angesehen werden.

Der Patient mit Multiplem Myelom

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem Auftreten in einem medianen Alter von über 70 Jahren (1). Insofern sind viele Patienten durch altersbedingte Beschwerden vorbelastet. Einschränkungen von Nieren- und Herzfunktion, Leistungsschwäche, Müdigkeit und Infektanfälligkeit sind in diesem Kollektiv der Bevölkerung häufig, sodass die Diagnose eines Multiplen Myeloms erschwert wird (25, 26).

Andererseits werden Patienten in der Regel hausärztlich versorgt und pathologische Veränderungen werden durch körperliche Untersuchung sowie Laboruntersuchungen regelhaft erkannt (26).

Aus diesem Grund wird ein Multiples Myelom unter Umständen rein zufällig festgestellt – sei es in Folge einer pathologischen Fraktur, einer Veränderung des Blutbildes, einer festgestellten Nierenfunktionsstörung oder häufig auftretenden Infekten. Daneben treten auch schwerwiegendere Symptome wie Knochenschmerzen, Durchblutungsstörungen, Störungen der Herzfunktion oder des Nervensystems auf, die einer zügigen Abklärung bedürfen und Hinweise auf ein Multiples Myelom liefern können.

Eine Besonderheit stellt die MGUS dar. In diesem prä-klinischen Stadium werden M-Proteine in der Serumelektrophorese oder Immunfixation nachgewiesen, ohne dass weitere Anzeichen für ein Multiples Myelom in Form von Symptomen oder veränderten Laborwerten bestehen. MGUS treten in der älteren Bevölkerung häufig auf und nur ein Teil der Patienten entwickelt im weiteren Verlauf ein symptomatisches Multiples Myelom. Eine engmaschige Überwachung ist zum aktuellen Zeitpunkt angeraten, damit bei einem Übergang in ein SMM oder ein klinisch manifestes Multiples Myelom schnell eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann (27).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Symptomatik des Multiplen Myeloms sehr variabel und komplex ist und mitunter schwerwiegende und auch akut lebensbedrohende Pathologien vorliegen können. Aufgrund dieser Komplexität bedarf es bei der Diagnose eines Multiplen Myeloms der interdisziplinären Zusammenarbeit vor allem zwischen Hausärzten, Nephrologen, Orthopäden und Hämatologen.

Eine wirksame Therapie mit schnellem Ansprechen ist erforderlich, um Symptome wie Schmerzen zu lindern, Schäden an den Organen zu minimieren und Begleiterkrankungen zu vermeiden, um letztlich die Lebensqualität der Patienten bestmöglich zu erhalten.

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Für die Diagnose eines Multiplen Myeloms müssen formale Kriterien gemäß der Deutschen Onkopedia Leitlinie 2018 (16) und nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) erfüllt werden (28). 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 Definition eines therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB Kriterien)

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium $>2,75$ mmol/l ($>10,5$ mg/dl) oder $>0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin $<10,0$ g/l ($<6,21$ mmol/l) oder $\geq 2,0$ g/l ($>1,24$ mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker (SLiM)	
Knochenmarkinfiltration (S)	Klonaler Plasmazellinhalt im Knochenmark >60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten (Li)	Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT (M)	>1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung
Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; l: Liter; mg: Milligramm; μ mol: Mikromol; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie. Quelle: Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 und IMWG 2014 (16, 28).	

Die **CRAB**-Kriterien berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie **C**, Niereninsuffizienz **R**, Anämie **A** sowie Knochenbeteiligung **B**, die aussagekräftig für einen weiten Teil des oben dargestellten klinischen Erscheinungsbildes sind. Die international konsentierten Grenzwerte berücksichtigen ein wahrscheinliches Vorliegen von durch die Krankheit ausgelösten Organschäden. Bei Erfüllung der CRAB Kriterien ist eine Therapieindikation gegeben.

Die **SLiM** Kriterien fragen den Anteil klonaler Plasmazellen an allen Knochenmarkszellen ab (**S**=Sixty percent (≥ 60 %)), die Erhöhung des Leichtkettenquotienten im Serum (**Li**=Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)) sowie das Vorhandensein fokaler Läsionen an den Knochen (**M** ≥ 1 fokale Läsion >1 cm nachgewiesen durch Magnetresonanztomografie (MRT)). Bei den SLiM-Kriterien handelt es sich um Biomarker, die das Vorliegen eines Multiplen Myeloms anzeigen und eine Therapieeinleitung erforderlich machen.

Die Prognose und Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens sind beim Multiple Myelom von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben zytogenetischen Faktoren, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten sind auch explizit der Refraktäritätsstatus und die Anzahl der Vortherapien einzubeziehen (29, 30). Die Unterteilung des Multiplen Myeloms erfolgt anhand des Internationalen Staging Systems (ISS) unter Einbezug der β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und des Serum-Albumin-Wertes in drei prognostische Stadien (16, 31-34). Seit 2016 wird zudem im Kontext des überarbeiteten ISS (Revised International Staging System; R-ISS) auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen zur Stadieneinteilung herangezogen (16). Tabelle 3-2 stellt das ISS dem R-ISS gegenüber.

Tabelle 3-2: Gegenüberstellung des ISS und des Revised-ISS

	ISS	R-ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH $\leq$ oberer Normwert
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert
Abkürzungen: dl: Deziliter; g: Gramm; ISS: Internationales Staging System (International Staging System) l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS. Quelle: modifiziert nach Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 (16, 31).		

Sowohl die Stadieneinteilung des ISS als auch die Einteilung gemäß R-ISS korrespondieren mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten. Eine Gegenüberstellung der korrespondierenden Überlebenszeiten- und Raten beider Einteilungen wie in Tabelle 3-3 dargestellt, erlaubt die Ableitung eines positiven Entwicklungseffektes durch neu zugelassene Arzneimittel im Überleben seit Implementierung des ISS im Jahr 2005 (16).

Tabelle 3-3: Prognose gemäß des ISS und R-ISS

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

Therapieziele

Bei einer Therapieplanung müssen sowohl die individuelle Krankheits- und Lebenssituation des Patienten, die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität Berücksichtigung finden. Die langfristigen Therapieziele sind die Vermeidung und Hinauszögerung neuer Myelom-bedingter Symptome, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens (16). In erster Linie soll eine Therapie des Multiplen Myeloms akute Symptome lindern, Organbelastungen vermindern und das Wachstum der Myelomzellen inhibieren. Inwieweit entstandene Organschäden reversibel sind, ist von vielen Faktoren abhängig und ggf. ist eine zusätzliche, supportive Therapie erforderlich, um Beeinträchtigungen/Störungen der Organfunktionen zu kompensieren oder wiederherzustellen. In späteren Therapielinien sind alternative Behandlungsoptionen zunehmend ausgeschöpft, zudem verschlechtert sich mit jedem Rezidiv die Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben (35, 36). Die

möglichst lange Aufrechterhaltung der Remission unter einer stabilen Therapie stellt daher ein weiteres relevantes Therapieziel dar (37).

Die Kontrolle des Therapieansprechens erfolgt über die regelmäßige Bestimmung der *IMWG Kriterien für Therapieansprechen* (28, 38, 39). Anhand von Veränderungen in Laborparametern (M-Protein, freie Leichtkette im Serum und Urin, Albumin) und der Bildgebung von Knochen gegenüber dem Befund vor Therapiebeginn wird das Ansprechen beurteilt und in verschiedene Kategorien eingeteilt. Entsprechend werden ein (stringentes) vollständiges Ansprechen, ein sehr gutes partielles Ansprechen, ein gutes Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder ein Progress festgestellt (siehe Tabelle 3-5). Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung eine vollständige oder auch stringente vollständige Remission erreicht wurde, werden dennoch Tumorzellen detektiert. Neben den im klinischen Alltag etablierten Kriterien könnte daher zukünftig auch die Kontrolle des MRD-Negativitätsstatus, der aktuell vor allem im Rahmen klinischer Studien zur Messung der Tiefe der Remission erhoben wird, als Entscheidungskriterium für den weiteren Verlauf der Therapie eine Rolle in der Patientenversorgung einnehmen (40). Wird ein sehr gutes klinisches Ansprechen (stringentes vollständiges Ansprechen) zusätzlich mit einer weitergehenden Reduktion des Anteils der Myelomzellen an gesunden, kernhaltigen Knochenmarkszellen bis auf ein mit modernen Methoden nachweisbares Level von heute 1 Myelomzelle unter 1 Mio. kernhaltiger Knochenmarkszellen assoziiert, so kann es zu einer deutlich besseren Prognose führen.

Während moderne Kombinationstherapien in der Erstlinientherapie ein progressionsfreies Überleben von mehreren Jahren und teilweise eine Chronifizierung der Erkrankung ermöglichen (41, 42), ist die Dauer der Progressionsfreiheit in späteren Therapielinien in der Regel deutlich verkürzt. Resultiert die Progression aus einer Resistenz gegen eine Wirkstoffkomponente des angewendeten Therapieregimes, handelt es sich um eine Therapierefraktärität. Dies ist das zentrale Problem in der Kontrolle des Multiplen Myeloms (35, 36). Um diesem Problem weiter zu begegnen, sind in späteren Linien zunehmend auch neue Wirkstoffe verfügbar oder werden aktuell klinisch erprobt, wie z. B. gegen BCMA (B-cell Maturation Antigen) gerichtete Antikörper-Drug Konjugate oder CAR-T Zellen sowie Antikörper, die gegen SLAMF7 gerichtet sind (43-46).

Die Kriterien für Progress, Rezidiv und Refraktärität wurden ebenfalls von der IMWG etabliert und sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst dargestellt.

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

Kategorie	Kriterien
Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD)	Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen – mit Zunahme von $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir: - Serum-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 5 g/l; Serum-M-Protein-Zunahme ≥ 10 g/l ist ausreichend zur Klassifikation als PD, wenn der Ausgangswert der M-Komponente ≥ 50 g/l beträgt) und/oder - Urin-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 200 mg/24 h) und/oder

Kategorie	Kriterien
	- Für Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Differenz von "betroffener" und "nicht betroffener" FLC (absoluter Anstieg >10 mg/dl) - Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (der absolute Prozentwert muss ≥ 10 % betragen) - Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome oder Zunahme der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome Auftreten einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serumkalzium >11,5 mg/dl oder > 2,65 mmol/l), die einzig der proliferativen Plasmazellerkrankung zugeschrieben werden kann
Rezidiv	Ein klinisches Rezidiv muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: - Entwicklung neuer Plasmozytome im Weichteilgewebe oder Knochenläsionen - Deutlicher Anstieg der Menge an Plasmozytomen oder Knochenläsionen (Anstieg um 50 % und mindestens 1 cm) - Hyperkalzämie (>11,5 mg/dl; 2,65 mmol/l) - Abfall des Hb um ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) Anstieg des Serum-Kreatinins um 2 mg/dl oder mehr (≥ 177 mmol/l)
Rezidiv nach kompletter Remission	Mindestens eines der folgenden Kriterien: - Wiederauftreten von Serum- oder Urin-M-Protein in der Immunfixation oder Elektrophorese - Entwicklung von mehr als 5 % Plasmazellen im Knochenmark Auftreten weiterer Anzeichen einer Progression (z. B. neue Plasmozytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalzämie)
Refraktärität	Krankheitsprogress während laufender Therapie oder im Zeitraum von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie
Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtkette (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG; International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; M-Protein: monoklonales Protein; PD: Progressive Disease; z. B.: zum Beispiel. Quelle: (38, 47).	

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

Tabelle 3-5: Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)

Kriterien Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Quotient ^a)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
sCR (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
CR (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin		nicht nachweisbar	≤5 %
VGPR (alle Kriterien sind erfüllt)	≥90 % Reduktion im Serum und <100 mg/24 h im Urin oder kein M-Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar			
PR	≥50 % Reduktion im Serum und ≥90 % Reduktion im Urin oder <200 mg/24 h im Urin		>50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	>50 % Reduktion (obligates Kriterium)	>50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie >30% und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar
SD	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
PD (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome ^b)	≥25 % Anstieg im Serum und absolut ≥ 0,5 g/dl und/oder ≥25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥200 mg/24 h		≥25 % Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um mindestens 100 mg	Neuauftreten oder Progress	>25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥10 %
Refraktärität (Ergänzung)	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				

a: Quotient aus beteiligter und nicht-beteiligter Leichtkette.

b: Weitere Kriterien sind: Neuauftreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtkette (Free Light Chain) g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; M-Protein: monoklonales Protein; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial response); z. B.: zum Beispiel.

Quelle: (16, 38, 39).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, unabhängig davon, welche Wirkmechanismen angewendet und kombiniert wurden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in der Erstlinientherapie kann das Multiple Myelom nur in einem geringen Anteil der Patienten geheilt werden (48). Bei Patienten im Rezidiv liegt das Gesamtüberleben im Median allgemein bei ca. zwei bis drei Jahren (49-52). Bei Patienten mit drei bis fünf Vortherapien liegt die Lebenserwartung unter einem Jahr (42). Es besteht daher ein großer therapeutischer Bedarf in der Rezidivsituation, für die sich der langfristige Überlebensvorteil in Studien mit langer Laufzeit nachweisen lässt (53).

Deckung des Bedarfs durch Daratumumab – Überlebensvorteil manifest nach 6 Jahren medianer Nachbeobachtung

Für die Kombinationen Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason (D-Vd) und Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) können mit dem vorliegenden Nutzendossier aus den Studien POLLUX und CASTOR Daten zum Gesamtüberleben mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren gezeigt werden.

Diese bestätigen die Resultate aus früheren Datenschnitten: Die Daratumumab-basierten Dreifachkombinationen bewirken bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie ein verlängertes Gesamtüberleben bei stabiler Lebensqualität und einem bekannten und gut händelbaren Sicherheitsprofil. Die Daten zeigen, dass das Sterberisiko der Patienten gegenüber der Vergleichstherapie um 27 % (POLLUX) bzw. 26 % (CASTOR) reduziert werden konnte. Dieser Vorteil drückt sich auch im Vergleich der Mediane aus. So wurde der Median im Gesamtüberleben in der Studie CASTOR unter Therapie mit D-Vd circa 11 Monate später erreicht als im Vergleichsarm, in der Studie POLLUX verlängerte die Therapie mit D-Rd das Leben der Patienten um knapp 16 Monate gegenüber der Vergleichstherapie.

Das positive Gesamtbild der Dreifachkombinationen mit Daratumumab in der Therapie des rezidiv/refraktären Multiplen Myeloms wird zusätzlich durch die positiven Ergebnisse in weiteren klinisch relevanten Endpunkten gestützt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Inzidenz und Prävalenz des Multiplem Myeloms

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister 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.

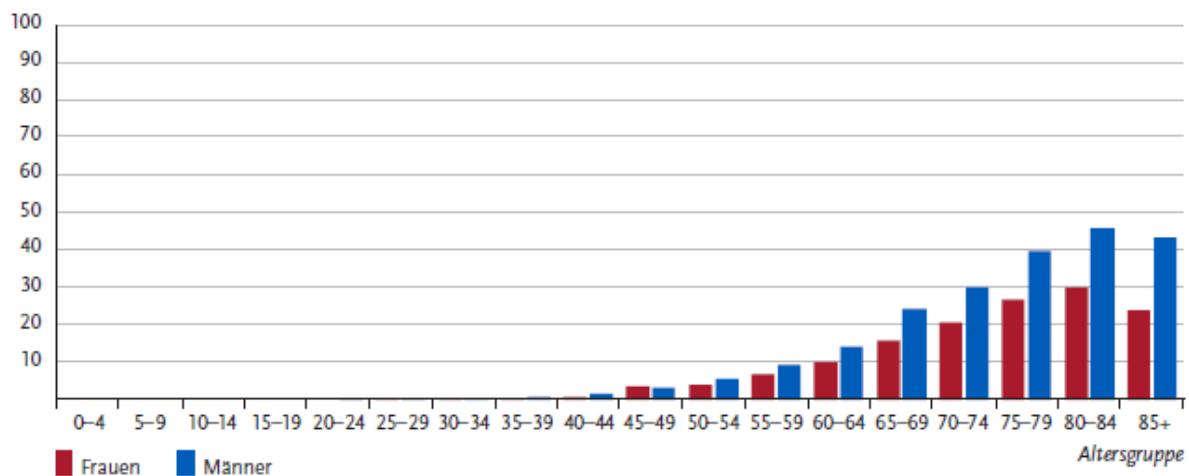
Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der aktuellen, im Jahr 2021 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2017/2018 basiert (1). Weiterhin ermöglicht das ZfKD eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2004 bis 2018. Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden.

Die Angaben zum „Multiplen Myelom“ erfolgen in der Datenbank des ZfKD auf Basis der Oberdiagnose mit der ICD-10 Kodierung C90 ohne eine Aufteilung in weitere relevante Unterdiagnosen. Die ICD-10 Kodierung C90 seinerseits umfasst jedoch neben dem Multiplen Myelom (C90.0) weiterhin die Plasmazellleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmazytom (C90.2) sowie das Solitäre Plasmazytom. Dabei stellt die weitaus größte Anzahl an der Diagnosegruppe C90 das Multiple Myelom mit der ICD-10 Kodierungen C90.0 dar (54). 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. Dies entspricht dem Vorgehen anderer Nutzenbewertungsverfahren im Multiplen Myelom (55, 56). Da die Anzahl der Patienten mit einem Multiplen Myelom (C90.0) nur geringfügig von der durch die Oberdiagnose C90 erfassten Patientenzahl abweicht, stellt dieses Vorgehen eine adäquate Ableitung der relevanten Patientenpopulation sicher.

Vorbetrachtung des Multiplen Myeloms

An der Gesamtheit der verschiedenen onkologischen Erkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Lungen-, und Darmkrebs den Hauptanteil dar gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien (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).

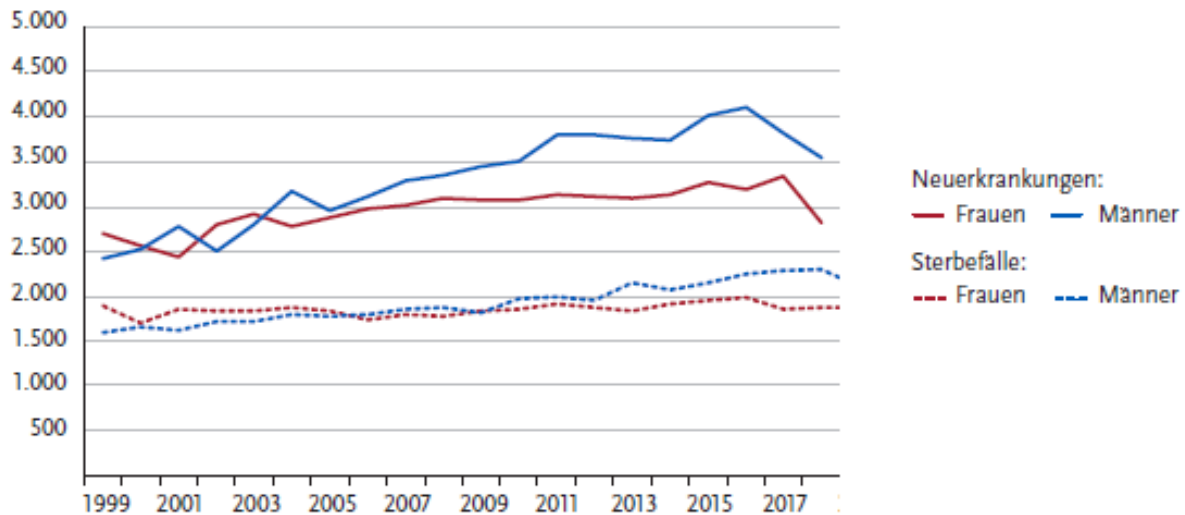
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für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



Quelle: (1).

Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017-2018 je 100.000 Einwohner)

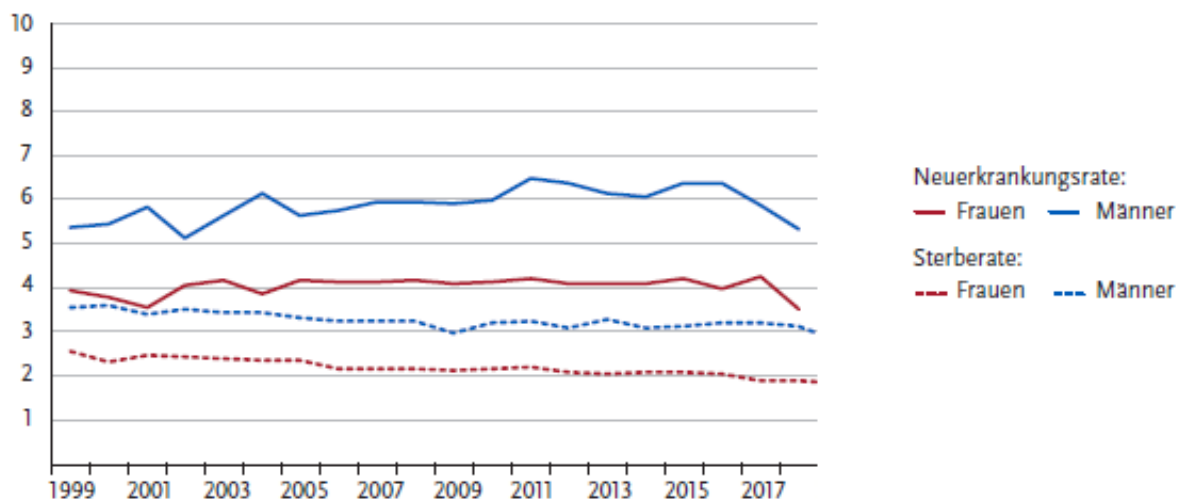
Für das Berichtsjahr 2018 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.540 und bei Frauen 2.810 (1). Diese Angaben sind vergleichbar mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenz für das Berichtsjahr 2018 (Letzte Aktualisierung 21.12.2021: Männer: 3.538, Frauen: 2.811) (57). Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle zeigt für beide Geschlechter in den letzten zehn Jahren eine steigende Tendenz, in den Jahren 2017 und 2018 wurde jedoch eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen verzeichnet als im jeweiligen Vorjahr (Abbildung 3-2).



Quelle: (1).

Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018)

Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig.



Quelle: (1).

Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018 je 100.000 Einwohner)

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Anhand der auf einer ZfKD Datenbank-Abfrage basierenden und nachfolgend dargelegten Fallzahlen für die Jahre 2012 bis 2018 ist festzustellen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Multiplem Myelom tendenziell ansteigend ist und in der Gesamtschau mehr Männer als Frauen von dieser hämatologischen Neoplasie betroffen sind. In den Jahren 2017 und 2018 wurde jedoch eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen verzeichnet als im jeweiligen Vorjahr. Für das Berichtsjahr 2018 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 2.811 und für Männer 3.538, was zu einer Gesamtzahl von 6.349 Neuerkrankungen führt (57). Für die Prognose des Jahres 2022 schätzt das RKI, dass insgesamt 6.500 Patienten neu an der Oberdiagnose ICD-10 C90 erkranken (1).

Tabelle 3-6: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2012 bis 2018 und Prognose für das Jahr 2022

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Prognose des RKI für 2022
Inzidenz, Fallzahlen								
Männer	3.796	3.747	3.737	4.006	4.100	3.819	3.538	3.100
Frauen	3.104	3.093	3.136	3.271	3.192	3.335	2.811	3.400
Gesamt	6.900	6.840	6.873	7.277	7.292	7.154	6.349	6.500
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Männer	7,5	9,5	9,4	10,0	10,1	9,4	8,6	
Frauen	9,7	7,5	7,6	7,9	7,6	8,0	6,7	
Gesamt	8,6	8,5	8,5	9,0	8,9	8,7	7,7	
Abkürzungen: RKI: Robert-Koch-Institut. Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 07.01.2022 – Inzidenz; Fallzahl (57) bzw. Rohe Rate (58) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2012-2018. Quelle: Prognose 2022 (1).								

Trotz der zuletzt sinkenden Inzidenz in den Jahren 2017 bis 2018 prognostiziert das RKI für das Jahr 2022 eine höhere Anzahl an Neuerkrankungen als im Jahr 2018 und geht demnach in seiner Prognose von einer Steigerungsrate aus. Diese prognostische 1-Jahres-Inzidenz wird im weiteren Vorgehen neben einer Fortschreibung ab dem Berichtsjahr 2018 zur Herleitung einer Prognose für die folgenden 5 Jahre verwendet. In Tabelle 3-8 werden aus den Daten des ZfKD zwei Änderungsraten errechnet, die zur Prognose der Inzidenzen bis 2027 herangezogen werden.

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 erstmals erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2018 beläuft sich die Anzahl

der Erkrankten auf 11.456 Männer und 9.477 Frauen, sodass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 20.933 beträgt (59).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2013 bis 2018 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	2018
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.006	11.139	11.469	11.696	11.623	11.456
Frauen	9.280	9.371	9.622	9.629	9.723	9.477
Gesamt	20.286	20.510	21.091	21.325	21.346	20.933
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	27,8	28,0	28,3	28,7	28,5	28,0
Frauen	22,5	22,7	23,1	23,0	23,2	22,5
Gesamt	25,2	25,4	25,7	25,9	25,9	25,3
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 07.01.2022 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (59) bzw. Rohe Rate (60) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2013-2018.						

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

Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2027

Zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen aus dem 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 2013 bis 2018 ermittelt und zur Prognose herangezogen. Trotz der zuletzt sinkenden Fallzahlen für 2016 bis 2018 ist aufgrund der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung mit einem steigenden Anteil älterer Menschen mit einer tendenziellen Zunahme der Fallzahlen in den nächsten Jahren zu rechnen. Die Steigerungsraten sind jedoch auf Basis der Fallzahlen anzupassen.

Auf Basis der Fallzahlen von 2013 bis 2018 ergibt sich für die Inzidenz eine Minderungsrate von -1,48 % (Tabelle 3-8). Trotzdem prognostiziert das RKI für 2022 6.500 Neuerkrankungen. Im Vergleich zu der für 2018 berichteten Fallzahl von 6.350 rechnet das RKI demnach wieder mit einem leichten Anstieg der Neuerkrankungen. Daher wird für die Prognose der Neuerkrankungen neben einer Anwendung der Minderungsrate von -1,48 % auf Basis der Jahre 2013-2018 als Untergrenze auch die Steigerungsrate der Jahre 2012 bis 2017 von 0,73 % als Obergrenze angewendet. Mit diesem Vorgehen wird eine Spanne für die Neuerkrankungen der nächsten 5 Jahre hergeleitet. Für die Steigerungsrate der Inzidenz lässt sich, verglichen mit der Spanne von 0,41 % bis 1,54 % aus dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (D-676), eine leicht abnehmende Veränderung aufgrund der bereits genannten, zuletzt sinkenden Neuerkrankungen, feststellen (55).

Für die Änderung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Steigerungsrate von 0,63 % herangezogen (Tabelle 3-8). Verglichen mit der im Jahr 2021 im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (D-676) ermittelten jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 0,89 % ist weiterhin eine Zunahme der Prävalenz festzustellen (55).

Grundsätzlich bestehen bei der Herleitung einer Steigerungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können (Tabelle 3-9). In der vorliegenden Berechnung ergeben sich vor allem Unsicherheiten aufgrund jährlicher Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in stärkeren Anpassungen der Prognosen des RKI niederschlagen (vgl. (1) und (61)). Diesem Umstand wird Rechnung getragen, indem, wie eingangs beschrieben, eine Spanne für die Inzidenz dargestellt wird. Ausgehend von den verfügbaren Datenquellen kann davon ausgegangen werden, dass die ermittelte Spanne die Entwicklung der Fallzahlen adäquat abbildet. Als Berechnungsgrundlage für die Fortschreibung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz wird zum einen das Berichtsjahr 2018 für Prävalenz und Inzidenz und zum anderen die Prognose zur Inzidenz des RKI für das Jahr 2022 herangezogen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2027

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Änderung	Inzidenz auf Basis des Jahres 2018 fortgeschrieben									
-1,48 %	6.349	6.255	6.162	6.071	5.981	5.893	5.806	5.720	5.635	5.552
0,73 %	6.349	6.395	6.442	6.489	6.536	6.584	6.632	6.681	6.729	6.779
	Inzidenz auf Basis der Prognose für 2022 fortgeschrieben									
-1,48 %					6.500	6.404	6.309	6.216	6.124	6.033
0,73 %					6.500	6.547	6.595	6.643	6.692	6.741
Steigerung	Prävalenz auf Basis des Jahres 2018 fortgeschrieben									
0,63 %	20.933	21.065	21.198	21.331	21.466	21.601	21.737	21.874	22.012	22.150
Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2013-2018) $= \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2018}}{\text{Inzidenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.349}{6.840}} - 1 = 0,9852 - 1 = -1,48 \%$ Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2012-2017) $= \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2017}}{\text{Inzidenz 2012}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{7.154}{6.900}} - 1 = 1,0073 - 1 = 0,73 \%$ Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2018): = <i>Inzidenz 2018</i> × 0,9852ⁿ bzw. × 1,0073ⁿ Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2022): = <i>Inzidenz 2022</i> × 0,9852ⁿ bzw. × 1,0073ⁿ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 07.01.2022 (57) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2012-2018 – eigene Berechnung (62).										
Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2013-2018) $= \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.933}{20.286}} - 1 = 1,0063 - 1 = 0,63 \%$ Prognose Prävalenz (auf Basis des Jahres 2018): = <i>Prävalenz 2018</i> × 1,0063ⁿ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 07.01.2022 (59) – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2013-2018 – eigene Berechnung (62).										

Die auf Basis der Minderungs- und Steigerungsrate von -1,48 % und 0,73 % ermittelte Spanne der Inzidenz für das aktuelle Jahr 2022 liegt, ausgehend vom Berichtsjahr 2018, bei 5.981 bis 6.536 Neuerkrankungen. Diese Spanne liegt somit im Bereich der durch das RKI prognostizierten Inzidenz von 6.500. Werden die Werte auf Basis des Berichtsjahrs 2018 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben, resultiert daraus eine Spanne von 5.552 bis 6.779 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine Fortschreibung der Werte basierend auf der Prognose des RKI für das Jahr 2022 resultiert in einer Spanne von 6.033 bis 6.741 Neuerkrankungen im Jahr 2027 (Tabelle 3-8).

Auf Basis der für die 5-Jahres-Prävalenz berechneten Steigerungsrate von 0,63 % ergibt sich für das aktuelle Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz von 21.466 (Tabelle 3-8). Für die 5-Jahres-Prävalenz liegen keine Prognosen des RKI vor, sodass lediglich das Berichtsjahr 2018 als Berechnungsgrundlage zur Fortschreibung dient und keine weiteren Referenzwerte herangezogen werden können. Eine Fortschreibung dieser Berechnung ergibt für das Jahr 2027 eine Prognose von 22.150 Patienten. Analog zu anderen Nutzenbewertungsverfahren in der gegenständlichen Indikation des Multiplen Myeloms, wie beispielsweise dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (D-676), kann jedoch aufgrund der Plausibilität der Inzidenzschätzung eine hinreichend genaue Schätzung der Prognose anhand der 5-Jahres-Prävalenz angenommen werden (55).

Tabelle 3-9: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

1-Jahres-Inzidenz	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich - Angaben beruhen auf den Daten des RKI und des ZfKD - Schätzung, keine Zählung - Mangelnde Vollständigkeit der Krebsregistermeldungen - Datenstand aus dem Jahr 2018 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
5-Jahres-Prävalenz	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich - Angaben beruhen auf den Daten des ZfKD - Schätzung, keine Zählung - Mangelnde Vollständigkeit der Krebsregistermeldungen - Datenstand aus dem Jahr 2018 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
Prognose der Inzidenz bis zum Jahr 2027	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich - Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können - Für den Rückgang der Inzidenz Fallzahlen in den Jahren 2017-2018 wird vom RKI keine Begründung angeboten - Der Unsicherheit wird Rechnung getragen, indem Berechnungen sowohl auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate, errechnet aus den Inzidenzen aus 2012-2017 als auch einer Minderungsrate, errechnet aus den Inzidenzen aus 2013-2018, beruhen
Prognose der Prävalenz bis zum Jahr 2027	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich - Die Berechnungen beruhen auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate errechnet aus den Prävalenzen aus 2013-2018 - Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können
Abkürzungen: RKI: Robert-Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab (Darzalex®)	5.353-7.973	4.730-7.044
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (62)		

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

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Es liegen allerdings mehrere Nutzenbewertungsverfahren im Bereich des Multiplen Myeloms vor, aus denen sich die Größe der Zielpopulation auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen lässt (63, 64). Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation wird der G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (2021-05-15-D-676) aus dem Jahr 2021 herangezogen und auf das Jahr 2022 hochgerechnet (63).

G-BA Beschluss

Entsprechend dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (2021-05-15-D-676) wird die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 4.700 bis 7.000 Patienten festgelegt (63).

Jährliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz herangezogen.

Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zur Bestimmung der aktuellen jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz werden die berichteten 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2013 bis 2018 verwendet. Somit ergibt sich eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 0,63 % (Tabelle 3-8).

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2021

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation wird die jährliche Steigerungsrate auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2013 bis 2018 auf die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (2021-05-15-D-676) angewendet:

$$4.700 \cdot 1,0063 = 4.730 \text{ bis}$$

$$7.000 \cdot 1,0063 = 7.044$$

Bestimmung der Zielpopulation für 2021

Zur Berechnung der gesamten Zielpopulation wurden die aktuellen Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für das Jahr 2021 herangezogen und auf die Bevölkerung in Deutschland in 2021 bezogen. Mit Stand September 2021 lebten 83.222.442 Menschen in Deutschland (65). Die absolute Anzahl an GKV-Versicherten betrug im Dezember 2021 73.525.825 Versicherte (66). Demnach liegt der Anteil an GKV-Versicherten bei 88,35 %. Somit beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt 5.353 bis 7.973 Patienten.

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 (Darzalex®)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	4.730-7.044
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (62)			

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.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Daratumumab wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und 3.2.2 sowohl medizinische Handbücher und Leitlinien als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebietes werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C90 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2027 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD. Die Prognose für die 1-Jahres Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2027 wird ausgehend von der vom RKI gemachten Prognose für das Jahr 2022, die in der öffentlich zugänglichen Gesundheitsberichterstattung des Bundes aufgeführt ist, berechnet. Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde der Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (2021-05-15-D-676) herangezogen (63).

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 2017/2018. 13. Ausgabe 2021. 2021.
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. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3069-75.
4. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J. 2020;10(10):102.
5. Blum A, Bazou D, O'Gorman P. Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions. Blood Lymphat Cancer. 2018;8:21-31.
6. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(3):680-5.
7. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. Curr Hematol Malig Rep. 2021;16(2):162-71.
8. Mack EKM, Hartmann S, Ross P, Wollmer E, Mann C, Neubauer A, et al. Monitoring multiple myeloma in the peripheral blood based on cell-free DNA and circulating plasma cells. Ann Hematol. 2022.

9. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2007;138(5):563-79.
10. Eby CS. *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias*. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-64.
11. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. *Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review*. Int J Mol Sci. 2021;22(12).
12. Girard LP, Soekojo CY, Ooi M, Poon LM, Chng WJ, de Mel S. *Immunoglobulin M Paraproteinaemias*. Cancers (Basel). 2020;12(6).
13. Kwaan HC. *Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias*. Clin Hemorheol Microcirc. 2013;55(1):75-83.
14. Leavell Y, Shin SC. *Paraproteinemias and Peripheral Nerve Disease*. Clin Geriatr Med. 2021;37(2):301-12.
15. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)*. Stand: Mai 2020 [21.03.2022]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.
16. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom*. Stand: Mai 2018 [17.03.2022]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
17. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007;21:1231-46.
18. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Review of Hematology. 2014;7:113-25.
19. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18:673-88.
20. 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.
21. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1779-88.
22. Menè P, Moioli A, Stoppacciaro A, Lai S, Festuccia F. *Acute Kidney Injury in Monoclonal Gammopathies*. J Clin Med. 2021;10(17).
23. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. International Journal of Cardiology. 2015;203:305-6.
24. 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.
25. Antoine-Pepeljugoski C, Braunstein MJ. *Management of Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients*. Curr Oncol Rep. 2019;21(7):64.
26. Willan J, Eyre TA, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K. *Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions*. Clin Interv Aging. 2016;11:423-35.
27. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*. Stand: Juli 2021 [21.03.2022]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>.

28. 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.
29. Majer IM, Castaigne JG, Palmer S, DeCosta L, Campioni M. *Modeling Covariate-Adjusted Survival for Economic Evaluations in Oncology*. Pharmacoeconomics. 2019;37(5):727-37.
30. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol. 2013;88(3):226-35.
31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412-20.
32. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc. 2004;79:867-74.
33. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. *Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study*. Leukemia. 2012;26(1):149-57.
34. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. *Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study*. Leukemia. 2017;31(1):115-22.
35. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
36. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2019;20(1):57-73.
37. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-9.
38. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;21:1134.
39. Kumar SK, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2016;17:e328-e46.
40. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: current status*. Biomark Res. 2021;9(1):75.
41. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2021;22(11):1582-96.
42. Goldschmidt H. *[Multiple myeloma-soon curable?]*. Internist (Berl). 2021;62(5):562-70.
43. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Abecma® 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion*. Stand: Januar 2022. 2022.

44. GlaxoSmithKline. *Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juni 2021. 2021.
45. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Februar 2022. 2022.
46. Gulla A, Anderson KC. *Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future*. *Haematologica*. 2020;105(10):2358-67.
47. Kyle RA, Rajkumar SV. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9.
48. Bird SA, Boyd K. *Multiple myeloma: an overview of management*. *Palliat Care Soc Pract*. 2019;13:1178224219868235.
49. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. *Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. *N Engl J Med*. 2015;373:621-31.
50. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1195-206.
51. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133-42.
52. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. *Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma*. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(1):42-54.
53. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. *Blood*. 2014;123:3073-9.
54. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Daratumumab (Darzalex®) 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 2020 [21.03.2022]*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3530/2020-02-14_Modul3A_Daratumumab.pdf.
55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Isatuximab (SARCLISA®) Modul 3 B Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben 2021 [21.03.2022]*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4723/2021_05_07_Modul3B_Isatuximab.pdf.
56. Amgen GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Carfilzomib (Kyprolis®) Modul 3 A Kombination mit Daratumumab und Dexamethason [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben 2021 [21.03.2022]*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4379/2021-01-13_Modul3A_Carfilzomib.pdf.
57. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2011-2018 2022 [18.01.2022]*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

58. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Rohe Rate. Jahre 2013-2018 2022 [18.01.2022]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
59. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2013-2018 2022 [18.01.2022]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
60. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Rohe Rate. Jahre 2013-2018 2022 [18.01.2022]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
61. RKI. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. Multiples Myelom. 12. Ausgabe 2019. 2019.
62. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Cilag - Berechnung der Zielpopulation. 2022.
63. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason). Stand: 4. November 2021 2021 [21.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5107/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_BAnz.pdf.
64. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason). Stand: 15. Juli 2021 2021 [17.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf.
65. Destatis. Statistisches Bundesamt. 2021. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf: Stand 04.01.2022. 2021.
66. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar bis Dezember 2021 2022 [21.03.2022]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.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 bewertende Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8: 1x wöchentlich Woche 9-24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-9: 1x wöchentlich Woche 10-24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-3 <u>Folgejahre:</u> 1
Bortezomib		1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21-Tage-Zyklen)	8	4
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Peg. lip. Doxorubicin		30 mg/m² an Tag 4 für 8 Zyklen	8	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen	8	4
Dexamethason		Dreiwöchentliche Zyklen (21 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	8	8
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 10 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Ab Zyklus 3: 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2-4 <u>Folgejahre:</u> 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> 10 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15		
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 28 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 Ab Zyklus 3: 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg p.o. an den Tagen 1 und 15 40 mg p.o. an den Tagen 8 und 22	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> 4
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1: 20 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1 und 2 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2-12: 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4-6 <u>Folgejahre:</u> 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Ab Zyklus 13: 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16 <u>Folgejahr:</u> 27 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 2, 15 und 16		
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> Eine Dosis an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Im 1. Zyklus: 20 mg/m ² KOF an den Tagen 1 und 2 Ab Tag 8 des 1. Zyklus und für alle weiteren Zyklen: 56 mg/m ² KOF <u>Folgejahr:</u> 56 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6

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) 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	13	8
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8: 1x wöchentlich Woche 9-24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1-4 <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	13	4

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

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 sowie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei 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. Daratumumab wird in den Wochen 1 bis 8 wöchentlich (insgesamt 8 Dosen), in den Wochen 9 bis 24 alle 2 Wochen (insgesamt 8 Dosen) und ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle 4 Wochen verabreicht. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage und in allen Folgejahren insgesamt 13 Behandlungstage an.

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

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

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (1, 2).

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

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

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

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

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

Peg. lip. Doxorubicin wird in einer Dosierung von 30 mg/m^2 an Tag 4 des 21-Tage-Zyklus angewandt. Daraus ergeben sich 8 Behandlungstage insgesamt (4).

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib und Dexamethason erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Für Bortezomib ergeben sich somit 32 und für Dexamethason 64 Behandlungstage pro Jahr (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 oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (5).

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg oral an den Behandlungstagen von Elotuzumab verabreicht. Das heißt also im ersten Behandlungsjahr an 30 Behandlungstagen und in allen Folgejahren an 26 Behandlungstagen. Ab Zyklus 3 wird zusätzlich 40 mg Dexamethason oral an den Tagen 8 und 22 gegeben. Daraus folgen im ersten Behandlungsjahr 22 Behandlungstage und in allen Folgejahren 26 Behandlungstage (6).

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Das ergibt 52 Behandlungstage (7).

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

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

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 verabreicht. Das ergibt 104 Behandlungstage (7).

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Das Behandlungsschema entspricht dem des zu bewertenden Arzneimittels.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Das Behandlungsschema entspricht dem des zu bewertenden Arzneimittels.

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 bewertende Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8: 1x wöchentlich Woche 9-24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-9: 1x wöchentlich Woche 10-24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		1,3 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21- Tage-Zyklen)	32
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	64

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Kontinuierlich in drei und vierwöchentlichen Zyklen (21 Tage bzw. 28 Tage) 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-9: 1x wöchentlich Woche 10-24: 1x alle 3 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 8 Zyklen (21- Tage-Zyklen)	32
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	64

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 für 8 Zyklen	
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; lip.: liposomal; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral; peg.: pegyliert; s.c.: subkutan.			

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. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertende Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Intravenös:</u> 16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg 3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Intravenös:</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29.900 mg <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
			Subkutan: 1.800 mg 1 x 1.800 mg	Subkutan: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 13	Intravenös: 16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg 3 x 400 mg 1 x 100 mg	Intravenös: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 27.300 mg <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			Subkutan: 1.800 mg 1 x 1.800 mg	Subkutan: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 37.800 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		32	1,3 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Peg. lip. Doxorubicin	mindestens eine Therapie erhalten haben	8	30 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 57 mg	456 mg
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason	mindestens eine Therapie erhalten haben	64	20 mg	1.280 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits	273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason	mindestens eine Therapie erhalten haben	52	40 mg	2.080 mg
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26	10 mg/kg KG x 77 kg = 770 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23.100 mg <u>Folgejahre:</u> 20.020 mg
Lenalidomid	erhalten haben	273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
		28 mg: 30 40 mg: 22 <u>Folgejahre:</u> 28 mg: 26 40 mg: 26	28 mg 40 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg 40 mg	28 mg x 30 = 840 mg 40 mg x 22 = 880 mg <u>Folgejahre:</u> 28 mg x 26 = 728 mg 40 mg x 26 = 1.040 mg
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m²: 2 27 mg/m²: 74 <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m²: 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m² KOF x 1,90 m² = 38 mg Ab Tag 8: 27 mg/m² KOF x 1,90 m² = 51,30 mg <u>Folgejahre:</u> 27 mg/m² KOF x 1,90 m² = 51,30 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg Ab Tag 8: 3.796,20 mg <u>Folgejahre:</u> 2.667,60 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m²: 2 56 mg/m²: 76 <u>Folgejahre:</u> 56 mg/m²: 78	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg/m² KOF x 1,90 m² = 38 mg Ab Tag 8: 56 mg/m² KOF x 1,90 m² = 106,40 mg <u>Folgejahre:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 mg Ab Tag 8: 8.086,40 mg <u>Folgejahre:</u> 8.299,20 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
			56 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 106,40 mg	
Dexamethason		104	20 mg	2.080 mg
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	<u>Intravenös:</u> 16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg	<u>Intravenös:</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29.900 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			<u>Subkutan:</u> 1.800 mg 1 x 1.800 mg	<u>Subkutan:</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		273	25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg	2.080 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21	<u>Intravenös:</u> 16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg	<u>Intravenös:</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 27.300 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			<u>Subkutan:</u> 1.800 mg 1 x 1.800 mg	<u>Subkutan:</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 37.800 mg <u>Folgejahre:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
				23.400 mg
Bortezomib		32	1,3 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 2,47 mg 1x 2,5 mg	80 mg
Dexamethason		64	20 mg	1.280 mg
Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; lip.: liposomal; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; peg.: pegyliert.				

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“ (8) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,90 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*Daratumumab*

Daratumumab wird 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 DFL entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 27.300 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. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 37.800 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Bortezomib

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

Dexamethason

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

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

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

Peg. lip. Doxorubicin

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

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason*Bortezomib*

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

Dexamethason

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

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

Dexamethason

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

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Elotuzumab*

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Carfilzomib*

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason*Carfilzomib*

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

Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Das Behandlungsschema entspricht dem des zu bewertenden Arzneimittels.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Das Behandlungsschema entspricht dem des zu bewertenden Arzneimittels.

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 (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertende Arzneimittel		
Daratumumab	467,69 € (Darzalex [®] , 100 mg, N1, 1 St)	465,92 € (1,77 € ^a)
Daratumumab	1.827,53 € (Darzalex [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.825,76 € (1,77 € ^a)
Daratumumab	5.809,83 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.808,06 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	3.201,54 € (Lenalidomid PUREN [®] , 25 mg, 21 St)	3045,87 € (1,77 € ^a + 153,90 € ^b)
Dexamethason	188,00 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N3, 50 St)	186,23 € (1,77 € ^a)
Bortezomib	1.022,73 € (Bortezomib STADA [®] , 3,5 mg, N1, 1 St)	972,96 € (1,77 € ^a + 48,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dexamethason	118,85 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N3, 50 St)	117,08 € (1,77 € ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	1.022,73 € (Bortezomib STADA [®] , 3,5 mg, N1, 1 St)	972,96 € (1,77 € ^a + 48,00 € ^c)
Dexamethason	118,85 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N3, 50 St)	117,08 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	188,00 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N3, 50 St)	186,23 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	79,49 € (Dexamethason-ratiopharm [®] , 4 mg, N3, 100 St)	77,72 € (1,77 € ^a)
Peg. lip. Doxorubicin	776,63 € (Caelyx [®] 20 mg, N1, 1 St)	732,49 € (1,77 € ^a + 42,37 € ^c)
Lenalidomid	3.201,54 € (Lenalidomid PUREN [®] , 25 mg, 21 St)	3045,87 € (1,77 € ^a + 153,90 € ^b)
Pomalidomid	9.061,45 € (Imnovid [®] , 4 mg, 21 St)	8.542,77 € (1,77 € ^a + 516,91 € ^b)
Elotuzumab	1.557,88 € (Empliciti [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.470,43 € (1,77 € ^a + 85,68 € ^b)
Carfilzomib	1.277,44 € (Kyprolis [®] , 60 mg, N1, 1 St)	1.205,57 € (1,77 € ^a + 70,10 € ^b)
Carfilzomib	644,36 € (Kyprolis [®] , 30 mg, N1, 1 St)	607,54 € (1,77 € ^a + 35,05 € ^b)
Carfilzomib	222,32 € (Kyprolis [®] , 10 mg, N1, 1 St)	208,87 € (1,77 € ^a + 11,68 € ^b)
Daratumumab	467,69 € (Darzalex [®] , 100 mg, N1, 1 St)	465,92 € (1,77 € ^a)
Daratumumab	1.827,53 € (Darzalex [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.825,76 € (1,77 € ^a)
Daratumumab	5.809,83 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.808,06 € (1,77 € ^a)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. d: Festbetrag. e: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; lip.: liposomal; mg: Milligramm; N: Normgröße; peg.: pegyliert; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.03.2022) (9).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Zur Errechnung des Netto-AVP der 100 mg intravenösen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

100 mg (1 Stück): 467,69 € - 1,77 € = 465,92 €

Zur Errechnung des Netto-AVP der 400 mg intravenösen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

400 mg (1 Stück): 1.827,53 € - 1,77 € = 1.825,76 €

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

1.800 mg (1 Stück): 5.809,83 € - 1,77 € = 5.808,06 €

Lenalidomid

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

25 mg (21 Tabletten): $3.201,54 \text{ €} - 153,90 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 3045,87 \text{ €}$

Dexamethason

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

40 mg (50 Tabletten): $188,00 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 186,23 \text{ €}$

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*Daratumumab*

Zur Errechnung des Netto-AVP der 100 mg intravenösen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

100 mg (1 Stück): $467,69 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 465,92 \text{ €}$

Zur Errechnung des Netto-AVP der 400 mg intravenösen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

400 mg (1 Stück): $1.827,53 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1.825,76 \text{ €}$

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

1.800 mg (1 Stück): $5.809,83 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 5.808,06 \text{ €}$

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (STADA®) 3,5 mg ergeben sich aus dem AVP reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7 % sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung.

3,5 mg (1 Stück): $1.022,73 \text{ €} - 48,00 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 972,96 \text{ €}$

Dexamethason

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

20 mg (50 Tabletten): 118,85 € - 1,77 € = 117,08 €

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 15.03.2022 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

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 bewertende Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 21 Folgejahre: 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	8

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 Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1 & 2: 4 Ab Zyklus 3: 2 <u>Folgejahre:</u> 2	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 <u>Folgejahre:</u> 26
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1-12: 6 Ab dem 13. Zyklus: 4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76

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
			<u>Folgejahre:</u> 4	<u>Folgejahre:</u> 52
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> 6 <u>Folgejahre:</u> 6	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 <u>Folgejahre:</u> 78
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	32
Dexamethason		-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; lip.: liposomal; peg.: pegyliert.				

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 03.02.2022 (Vorgangsnummer 2020-08-20-D-521) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (10), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (11).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

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.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

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.

Dexamethason

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

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

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

Bortezomib

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

Peg. lip. Doxorubicin

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

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

Bortezomib

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

Dexamethason

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

Elotuzumab

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

Carfilzomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Die für eine Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

Carfilzomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen entsprechenden Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen entsprechenden Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel.

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 zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 01.06.2021 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 (11).

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 Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 x 71,00 € = 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €

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
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 x 71,00 € = 1.491,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Peg. lip. Doxorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	8 x 81,00 € = 648,00 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	-	-
Dexamethason		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 x 71,00 € = 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 26 x 71,00 € = 1.846,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 76 x 81,00 € = 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 52 x 81,00 € = 4.212,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason			
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78 x 81,00 € = 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 78 x 81,00 € = 6.318,00 €
Dexamethason		-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 x 71,00 € = 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €

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
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 21 x 71,00 € = 1.491,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Dexamethason		-	-
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; lip.: liposomal; peg.: pegyliert.			

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. 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.693,60 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 138.326,60 €
		<u>Folgejahre:</u> 77.261,60 €		<u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Folgejahre:</u> 78.184,6 €
		<i>Subkutan</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.585,38 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.585,38 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €			<u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €
+ Lenalidomid		39.596,31 €	-	-	39.596,31 €
+ Dexamethason		372,46 €	-	-	372,46 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 173.554,15 € - 176.662,37 € <u>Folgejahre:</u> 115.473,55 € - 117.230,37 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 173.554,15 € - 178.295,37 € <u>Folgejahre:</u> 115.473,55 € - 118.153,37 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 124.807,20 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.491,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 126.298,20 €
		<u>Folgejahre:</u> 77.261,60 €		<u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Folgejahre:</u> 78.184,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
		<i>Subkutan</i>			
		<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 121.969,26 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €	-	-	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 121.969,26 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €
+ Bortezomib		<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 31.134,72 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €	-	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 2.592,00 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 33.726,72 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 234,16 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €	-	-	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 234,16 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 153.338,14 € - 156.176,08 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 € - 77.261,60 €	-	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 2.592,00 € - 4.083,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungs-jahr:</u> 155.930,14 € - 160.259,08 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 € - 78.184,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits	31.134,72 €	-	2.592,00 €	33.726,72 €
+ peg. lip. Doxorubicin		17.579,76 €	-	648,00 €	18.227,76 €
= Gesamtkosten		48.714,48 €	-	3.240,00 €	51.954,48 €

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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	31.134,72 €	-	2.592,00 €	33726,72 €
+ Dexamethason		234,16 €	-	-	234,16 €
= Gesamtkosten		31.368,88 €	-	2.592,00 €	33.960,88 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	39.596,31 €	-	-	39.596,31 €
+ Dexamethason		372,46 €	-	-	372,46 €
= Gesamtkosten		39.968,77 €	-	-	39.968,77 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 88.225,80 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.355,80 €
		<u>Folgejahre:</u> 76.462,36 €		<u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Folgejahre:</u> 78.308,36 €
+ Lenalidomid		39.596,31 €	-	-	39.596,31 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,39 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,39 €
		<u>Folgejahre:</u> 341,67 €		<u>Folgejahre:</u> 341,67 €	

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
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 128.241,50 € <u>Folgejahre:</u> 116.400,34 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.130,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.846,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.371,50 € <u>Folgejahre:</u> 118.246,34 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 90.845,00 € <u>Folgejahre:</u> 62.689,64 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 97.001,00 € <u>Folgejahre:</u> 66.901,64 €
+ Lenalidomid		39.596,31 €	-	-	39.596,31 €
+ Dexamethason		372,46 €	-	-	372,46 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.813,77 € <u>Folgejahre:</u> 102.658,41 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.156,00 € <u>Folgejahre:</u> 4.212,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.969,77 € <u>Folgejahre:</u> 106.870,41 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.177,42 € <u>Folgejahre:</u> 174.006,30 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.495,42 € <u>Folgejahre:</u> 180.324,3 €
+ Dexamethason		351,24 €	-	-	351,24 €

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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.528,66 € <u>Folgejahre:</u> 174.357,54 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.318,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.318,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.846,66 € <u>Folgejahre:</u> 180.675,54 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.693,60 € <u>Folgejahre:</u> 77.261,60 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 138.326,60 € <u>Folgejahre:</u> 78.184,6 €
		<i>Subkutan</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.585,38 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.585,38 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €
		39.596,31 €	-	-	39.596,31 €
+ Lenalidomid					
+ Dexamethason		372,46 €	-	-	372,46 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 173.554,15 € - 176.662,37 € <u>Folgejahre:</u> 115.473,55 € - 117.230,37 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 173.554,15 € - 178.295,37 € <u>Folgejahre:</u> 115.473,55 € - 118.153,37 €

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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 124.807,20 € <u>Folgejahre:</u> 77.261,60 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.491,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 126.298,20 € <u>Folgejahre:</u> 78.184,60 €
		<i>Subkutan</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 121.969,26 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 121.969,26 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 €
+ Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 31.134,72 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.592,00 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 33.726,72 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 234,16 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €		-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 234,16 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 153.338,14 € - 156.176,08 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 € - 77.261,60 €		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.592,00 € - 4.083,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 155.930,14 € - 160.259,08 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 € - 78.184,60 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; lip.: liposomal; peg.: pegyliert.					

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 1825,76 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 465,92 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 136.693,60 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 77.261,60 €.

Für die subkutane Anwendung: Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.808,06 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.585,38 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.504,78 €.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht jeweils einer HKP zu je 25 mg. Bei 273 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 6.825 mg. Pro Packung mit 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3045,87 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 39.596,31 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,23 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 372,46 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 1.633,00 € und in den Folgejahren 923,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 173.554,15 € bis 176.662,37 € und in den Folgejahren 115.473,55 € bis 117.230,37 € pro Jahr.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 173.554,15 € bis 178.295,37 € und in den Folgejahren in Höhe von 115.473,55 € bis 118.153,37 € pro Jahr.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib 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 21 Gaben insgesamt 63 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 21 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 1825,76 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 465,92 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 124.807,20 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 77.261,60 €.

Für die subkutane Anwendung: Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 21 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 37.800 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.808,06 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 21 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 121.969,26 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.504,78 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 972,06 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.134,72 € für insgesamt 8 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 64 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 1.280 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 117,08 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 234,16 € für insgesamt 8 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 4.083,00 € und in den Folgejahren 923,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 153.338,14 € bis 156.176,08 € und in den Folgejahren 75.504,78 € bis 77.261,60 € pro Jahr.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 155.930,14 € bis 160.259,08 € und in den Folgejahren 75.504,78 € bis 78.184,60 € pro Jahr.

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

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 972,96 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.134,72 € für insgesamt 8 Zyklen.

Peg. lip. Doxorubicin

Pro Gabe werden 57 mg peg. lip. Doxorubicin benötigt. Diese Menge kann aus 3 Packungen zu je 20 mg entnommen werden. Bei 8 Zyklen ergeben sich daraus insgesamt 24 Packungen Verbrauch pro Jahr. Pro Packung mit 20 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 732,49 € an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 17.579,76 €.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 48.714,48 € über 8 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 51.954,48 € über 8 Zyklen.

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib ist in der Wirkstärke 3,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 3,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 972,96 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 31.134,72 € für insgesamt 8 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an 64 Behandlungstagen zu je 20 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 1.280 mg Verbrauch über 8 Zyklen. Dexamethason TAD[®] steht in der Wirkstärke 20 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 20 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 20 mg enthält insgesamt 1.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 117,08 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 234,16 € für 8 Zyklen.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 31.368,88 € über 8 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 33.960,88 € über 8 Zyklen.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Hartkapseln (HKP) zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3045,87 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 39.596,31 €. 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 186,23 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 372,46 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 39.968,77 € pro Jahr.

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

Elotuzumab wird je Gabe mit 10 mg/kg KG dosiert, so dass unter Berücksichtigung eines KG von 77 kg die Wirkstoffmenge je Dosis 770 mg Elotuzumab beträgt. Diese Menge kann aus zwei DFL zu je 400 mg Elotuzumab entnommen werden. Bei 30 Gaben im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.100 mg. In den Folgejahren beträgt der Verbrauch 20.020 mg bei 26 Gaben. Pro DFL mit 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1470,43 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 88.225,80 € und in den Folgejahren auf 76.462,36 €.

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 3045,87 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 39.596,31 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 28 mg bzw. 40 mg verwendet. In Jahr 1 ergeben sich 840 mg bei 30 Behandlungstagen zu je 28 mg. Das entspricht jeweils 7 TAB zu je 4 mg pro Behandlungstag. Bei 22 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 880 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch der 28 mg bei 728 mg und der 40 mg bei 1.040 mg mit 26 Gaben. Pro Packung mit 4 mg (100 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 77,72 € an. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,23 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 419,39 € und in den Folgejahren auf 341,19 €.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 128.241,50 € und in den Folgejahren 116.400,34 € pro Jahr.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 130.371,50 € und in den Folgejahren in Höhe von 118.246,34 € pro Jahr.

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

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 27 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 51,30 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.796,20 mg. Für die Folgejahre 2.667,60 mg. Pro DFL mit 10 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 208,87 € an. Pro DFL mit 30 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 607,54 € an. Pro DFL mit 60 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.205,57 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 90.845,00 € und in den Folgejahren auf 62.689,64 €.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Hartkapseln (HKP) zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 25 mg (21 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3045,87 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 39.596,31 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 52 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 40 mg. Pro Packung mit 40 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,23 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 372,46 €.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 130.813,77 € und in den Folgejahren 102.658,41 € pro Jahr.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 136.969,77 € und in den Folgejahren in Höhe von 106.870,41 € pro Jahr.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib

Carfilzomib wird an den ersten zwei Behandlungstagen mit 20 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 38 mg Carfilzomib beträgt. Diese Menge kann aus jeweils einer DFL zu 30 mg und einer DFL zu 10 mg entnommen werden. Bei 2 Gaben ergibt sich ein Verbrauch von 76 mg. In den folgenden Behandlungstagen wird 56 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,90 m² ergibt sich eine Wirkstoffmenge je Dosis von 106,40 mg. Diese Menge kann aus einer DFL zu 60 mg, einer DFL zu 30 mg und zwei DFL zu 10 mg entnommen werden. Für das erste Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.086,40 mg. Für die Folgejahre 8.299,20 mg. Pro DFL mit 10 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 208,87 € an. Pro DFL mit 30 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 607,54 € an. Pro DFL mit 60 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.205,57 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit im ersten Behandlungsjahr auf 171.177,42 € und in den Folgejahren auf 174.006,30 €.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 104 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 2.080 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 117,08 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 351,24 €.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 171.528,66 € und in den Folgejahren 174.357,54 € pro Jahr.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 177.846,66 € und in den Folgejahren in Höhe von 180.675,54 € pro Jahr.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Angaben entsprechen denjenigen des zu bewertenden Arzneimittels.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Angaben entsprechen denjenigen des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere

auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten auf insgesamt 4730 bis 7044 Patienten geschätzt. Daratumumab ist grundsätzlich unter Berücksichtigung der Zulassung für alle Patienten in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

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

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen von Daratumumab aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UE) in den beiden Phase 3-Studien POLLUX und CASTOR liegt bei 21,6 % im D-Rd-Arm und bei 13,2 % im D-Vd-Arm (12, 13). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Ambulanter und Stationärer Versorgungsbereich

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

Patientenpräferenzen

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

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

In der Gesamtschau werden den im vorherigen Abschnitt genannten limitierenden Einflussfaktoren eine geringe Relevanz bei der Bewertung der Versorgungsanteile beigemessen. Dem gegenüber stehen die dargestellten Unsicherheiten bei den ermittelten

Zielpopulationen von 4730 bis 7044 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet, wodurch eine belastbare Quantifizierung der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu erreichenden Patientenanteile nicht möglich ist.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 15.03.2022. Die Kostenberechnung beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Januar 2022. 2022.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022. 2022.

3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Mai 2021. 2021.
4. Baxter Holding B.V. *Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: August 2021. 2021.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Revlimid® Hartkapseln*. Stand: September 2021. 2021.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Februar 2022. 2022.
7. Amgen Europe B.V. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: April 2021. 2021.
8. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017*. 2018.
9. Lauer-Fischer GmbH. *Online 4.0, Stand März 2022* 2022 [15.03.2022]. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
10. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason))*. Stand: 03. Februar 2022 2022 [21.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf.
11. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung*. Stand 15. Februar 2022. 2022 [22.03.2022]. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf.
12. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Protocol 54767414MMY3004; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab)*. 19 November 2021. 2021.
13. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Protocol 54767414MMY3003; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab)*. 08 February 2021. 2021.

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: Januar 2022) (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 und Dexamethason (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 ([V-Td]; 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 Hochdosistherapie 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; V-Td: Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason.		

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 und Dexamethason (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>				

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerung der Geschwindigkeit ^a	Maximale Geschwindigkeit
Woche 1, Tag 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
<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 (IRR)

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 so bald 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 – Arzneimittel vor der Infusion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen 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 der Fachinformation).

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Daratumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung von Darzalex[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex[®] verzichtet werden soll / 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-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) 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/-behältnis die Menge an 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der Darzalex[®]-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der Darzalex[®]-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) enthält. Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.
- Da Darzalex[®] kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C – 25°C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C – 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 µm) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- Darzalex[®] nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Darzalex[®] 1.800 mg Injektionslösung

Dosierung

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid mit Dexamethason oder Pomalidomid mit Dexamethason (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 ([V-Td]; 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 Hochdosischemotherapie 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; V-Td: Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason..		

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 mit Dexamethason (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 so bald 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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen 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 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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Daratumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von DARZALEX während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex[®] verzichtet werden soll / 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 der Fachinformation 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: Januar 2022) (1, 2), dem European Public Assessment Report (Stand: Februar 2022) (3) und dem aktuellen Risk Management Plan (Stand: Januar 2022, Version 9.1) (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: Januar 2022. 2022.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022. 2022.
3. Janssen-Cilag International NV. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 25.02.2022. 2022.
4. Janssen-Cilag International NV. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 9.1 Document No.: EDMS-RIM-613035, 1.0. Stand: Januar 2022. 2022.

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.