

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

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

Stand: 30.11.2023

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	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	118
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	121
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (SLiM-CRAB Kriterien)	19
Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS	20
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS	20
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	26
Tabelle 3-5: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für die Jahre 2004 bis 2019	27
Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028.....	29
Tabelle 3-7: Fortgeschriebene Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028...	29
Tabelle 3-8: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	30
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	79
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-19: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie	97
Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	98
Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([V-Td]; 4-Wochen-Zyklus)	98
Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus).....	99

Tabelle 3-23: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex® (16 mg/kg).....	99
Tabelle 3-24: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Pomalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	108
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	109
Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([V-Td]; 4-Wochen-Zyklus)	109
Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus).....	110
Tabelle 3-28: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	118
Tabelle 3-29: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	119
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2017/2018)	25
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2017/2018)	25
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018 je 100.000)	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µmol	Mikromol
abzgl.	abzüglich
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BSC	bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahme (best supportive care)
bzw.	beziehungsweise
C90	Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen
C90.0	Multiples Myelom
C90.1	Plasmazelleukämie
C90.2	Extramedulläre Plasmazytom
ca.	circa
CD38	Cluster of Differentiation 38
cm	Zentimeter
CRAB	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenbeteiligung (B)
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason
DTT	Dithiothreitol

Abkürzung	Bedeutung
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäischer Gerichtshof
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD-Liste	The European Union reference dates Liste
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	Hereditäre Fruktoseintoleranz
HKP	Hartkapsel
HR	Hazard Ratio
ICD	internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusions-bedingten Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
ISS	International Staging System

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
mAb	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MM	Multiplres Myelom
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
ml	Milliliter
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Normgröße
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	peroral
PBD	Polybutadien
PASS	Post-Authorization Safety Study
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PP	Polypropylen

Abkürzung	Bedeutung
PP + PE	Polyolefinblend
PSURs	Periodic Safety Update Reports
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
s. u.	siehe unten
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	≥60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark (S), Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette; Li), ≥1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung (M)
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SMPC	Summary of Product Characteristics
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
TAB	Tabletten
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
u. a.	unter anderem
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid 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 3.3)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Dieses Dokument bezieht sich auf die Kombination aus Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison. Das gesamte Anwendungsgebiet gemäß Zulassung lautet:

Darzalex[®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (1, 2).

Der G-BA legt für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison fest (3):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen

Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind legt der G-BA in einer Information zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgangsnummer: 2021-B-299) im Nachgang zu einem mit dem G-BA durchgeführten Beratungsgespräch im Anwendungsgebiet zur besagten Kombination (Vorgangsnummer: 2018-B-090) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest (4, 5):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die angeführten Informationen sind den jeweiligen Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2014-B-019, 2018-B-090 und 2019-B-097) als auch dem Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30. September 2015, 31. Oktober 2019 und 30. September 2021 entnommen sowie dem Beschluss vom 22. März 2019 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (4-9).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Februar 2023. 2023.
2. Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023. 2023.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 18. März 2022. 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Befristeter Beschluss vom 22. März 2019 (2018-10-01-D-403), Beratungsanforderung 2018-B-090/2021-B-299-z Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom. (Datum: 30. September 2021). 2021.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-090. Daratumumab zur Erstlinienbehandlung des multiplen Myelom. (Datum: 18. Juni 2018). 2018.
6. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Daratumumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. (Datum: 17. Juli 2014). 2014.
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-097. Daratumumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom. (Datum: 21. August 2019). 2019.

8. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 30. September 2015).* 2015.
9. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Befristeter Beschluss vom 22. März 2019 (2018-10-01-D-403), Beratungsanforderung 2018-B-090. Daratumumab zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms. (Datum: 31. Oktober 2019).* 2019.

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 sensitiver 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 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

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

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

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

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 Knochenmarkzellen ab (**S** \geq 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 (28, 29). 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, 30-34). 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: International Staging System und Revised-ISS

	ISS	R-ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert

Abkürzungen: dl: Deziliter; g: Gramm; ISS: Internationales Staging System (International Staging System)
l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS.
Quelle: modifiziert nach Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 (16, 18).

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 nach dem ISS

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24

Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); R-ISS: Revised-ISS.
Quelle: Deutsche Onkopedia Leitlinie 2018 (16).

Therapieziele

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

In der Kontrolle des Verlaufs der Therapie wird das Ansprechen überprüft, d. h. es soll eine möglichst tiefe und langanhaltende Remission erreicht werden. Mit den Responsekriterien der IMWG (17, 19, 20) wird die Wirkung der Therapie über konsentrierte Grenzwerte hinsichtlich des M-Proteins, des Freie Leichtketten (Free Light Chain; FLC)-Quotienten sowie des Anteils der klonalen Plasmazellen im Knochenmark bzw. des Vorhandenseins oder der Veränderung von Weichteilmanifestationen bestimmt. Das Erreichen einer klinischen CR, bzw. das Erreichen einer bestätigten CR wird mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert (34).

Moderne Kombinationstherapien ermöglichen in der Erstlinientherapie ein progressionsfreies Überleben von mehreren Jahren, eine Chronifizierung der Erkrankung und Langzeitremissionen (34-36). Allerdings existieren bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung eine vollständige oder auch stringente vollständige Remission erreicht wurde, noch Tumorzellen. Moderne Methoden erlauben den Nachweis dieser minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD). Während die MRD-Bestimmung noch kein Standard in der Verlaufskontrolle ist, hat sie sich als Endpunkt für die Messung der Tiefe der Remission in klinischen Studien etabliert. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der MRD-Negativität und dem progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zum Progress sowie zum Gesamtüberleben gezeigt werden (21-25, 27).

Charakterisierung der Zielpopulation

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

In der ersten Therapielinie wird eine ASCT angestrebt. Dabei ist zu prüfen, ob der Patient für die erforderliche nebenwirkungsreiche Hochdosischemotherapie geeignet ist. Für die Entscheidung ist dabei das biologische Alter des Patienten sowie das Fehlen von relevanten Komorbiditäten zu berücksichtigen (16). Zur Entscheidungsfindung und Beurteilung hinsichtlich der Eignung stehen hierzu verschiedene Instrumente wie der IMWG-Frailty Index, der Revised Myeloma Comorbidity Index oder der Mayo Frailty Index zur Verfügung. Hier werden als Faktoren u. a. das Alter, die Nieren- und Lungenfunktion, der Karnofsky Performance Status oder der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status herangezogen (27, 34). Bezüglich der Komorbiditäten, die zu einer Entscheidung gegen eine Stammzelltransplantation führen, ist zu unterscheiden, ob diese Myelom-bedingt oder davon unabhängig sind. Zum Beispiel kann eine Niereninsuffizienz durch die Erkrankung selbst verursacht sein und sich unter der Anti-Myelomtherapie erholen. Hier könnte eine Hochdosistherapie in Erwägung gezogen werden. Ist die Nierenerkrankung jedoch unabhängig vom Myelom zu sehen, so kann die Eignung kritisch gesehen werden. Die Entscheidung ist individuell für den einzelnen Patienten in der Zusammenschau aller Erkrankungen und deren

Auswirkung auf die Gesamtgesundheit des Patienten und dessen Aktivität im alltäglichen Leben zu sehen.

In der aktuellen S3 Leitlinie werden für Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, als Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung verschiedene Kombinationen aus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Melphalan, Cyclophosphamid und Dexamethason genannt (34).

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.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert (37-39). Mittlerweile steht, insbesondere in den hinteren Therapielinien, eine Vielzahl an Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, um die Erkrankung zu behandeln. In der ersten Therapielinie hat sich gezeigt, dass Kombinationen mit Daratumumab, sowohl bei ASCT-geeigneten als auch ASCT-ungeeigneten Patienten, einen großen therapeutischen Fortschritt bringen. In vier RCTs haben die Auswertungen der Langzeitdaten den OS-Vorteil der Kombination mit Daratumumab bestätigt. Das gilt für D-Rd und D-Vd in der Rezidivtherapie, sowie D-Rd, D-VMP und in der Erstlinientherapie (40, 41) (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, die die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage stellen (37, 38). Als Resultat der immer besseren Therapieergebnisse in der Behandlung des Multiplen Myeloms wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend das Thema „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert (37, 38, 42, 43).

Das Erreichen eines tiefen Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (44), weshalb in den letzten Jahren der Zustand eines tiefen und anhaltenden Ansprechens als erste Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert wurde (45, 46). Auch in der S3 Leitlinie wird das Erreichen einer klinischen CR, bzw. das Erreichen einer bestätigten CR als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist (34). In der Literatur werden verschiedene Heilungs-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die Remission in Smouldering Multiple Myeloma (SMM)- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert (37, 38, 42, 43). Damit einher geht die Frage, welche Kriterien in Zukunft geeignet sind, um Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als potenziell heilbar klassifizieren zu können. Bereits heute ist Ansprechen ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter (34).

Bislang werden im Behandlungsalltag vereinzelt Patienten als klinisch geheilt eingestuft (46). Mit der stetigen Weiterentwicklung der Therapielandschaft wird diskutiert, ob zukünftig ein größerer Anteil an Patienten im Multiplen Myelom als geheilt betrachtet werden kann (39). Es besteht ein Bedarf an kurativen Therapieansätzen im MM.

Um das Potenzial von Therapieregimen als möglicherweise kurative Therapie abschätzen zu können, sind Studien mit langer Laufzeit erforderlich. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als sieben Jahren erlaubt die Studie ALCYONE, das Thema „Heilung im Multiplen Myelom“ anhand randomisierter, kontrollierter Langzeitdaten in einer ASCT-ungeeigneten Studienpopulation zu beleuchten. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission durch ein anhaltendes tiefes Ansprechen erreichen, was man als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnen kann.

In der Gesamtpopulation (N = 706) der Studie ALCYONE erreichen 78 (11,0 %) Patienten ein mindestens komplettes Ansprechen (\geq CR) gemäß IMWG-Kriterien über eine Dauer von mindestens 5 Jahre, 66 im D-VMP-Arm ($66/350 = 18,9\%$) und 12 im VMP-Arm ($12/356 = 3,4\%$). Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für die Gruppe der Patienten mit mindestens komplettem Ansprechen (\geq CR) über eine Dauer von mindestens 5 Jahren zeigt sich im Verlauf ab Jahr 5 eine günstigere Entwicklung als bei Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllen. Durch die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP kann das Gesamtüberleben erheblich um im Median 29,4 Monate verlängert werden. Außerdem erreicht ein substanzieller Anteil der Studienpopulation insgesamt und ein signifikant größerer Anteil der Patienten im D-VMP-Arm durch ein anhaltendes tiefes Ansprechen eine Langzeitremission.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

3.2.3.1 Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms

Ein flächendeckendes, umfassendes 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.

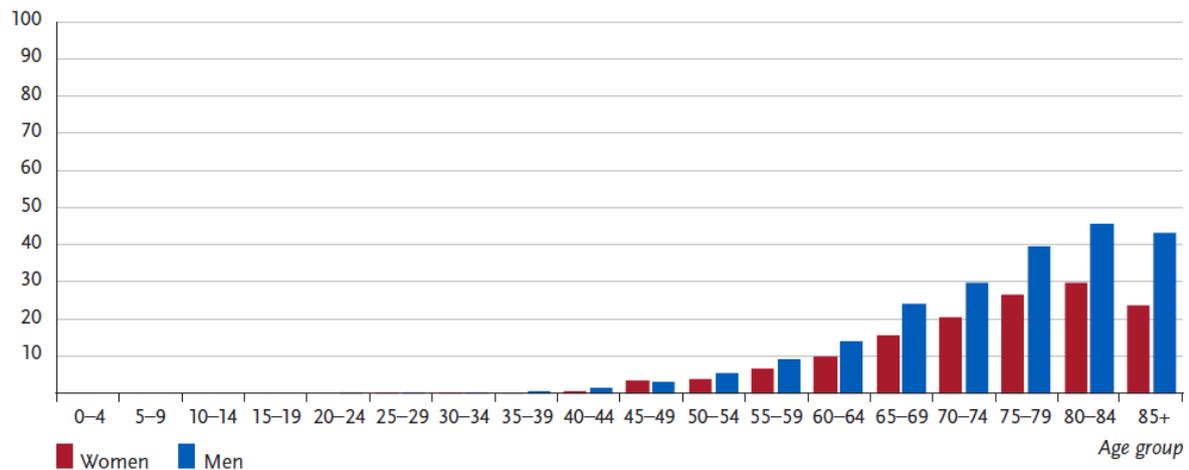
Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der, im Jahr 2021 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2017/2018 basiert (1). Weiterhin ermöglicht das ZfKD eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2004 bis 2019. 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 Plasmazelleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmazytom (C90.2) sowie das Solitäre Plasmazytom. Dabei stellt die weitaus größte Anzahl an der Diagnosegruppe C90 das Multiple Myelom mit der ICD-10 Kodierungen C90.0 dar. Da zur Bestimmung der spezifischen Prävalenzen und Inzidenzen der ICD-10 Kodierung C90.0 nur eine unzureichende Informationsgrundlage hinsichtlich der Anteile an der Oberdiagnose C90 identifiziert wurde, werden für die folgende Darstellung und Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms die Daten des RKI aus der ZfKD Datenbank unverändert herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen anderer Nutzenbewertungsverfahren im Multiplen Myelom. 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.

3.2.3.2 Vorbetrachtung Multiples Myelom

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

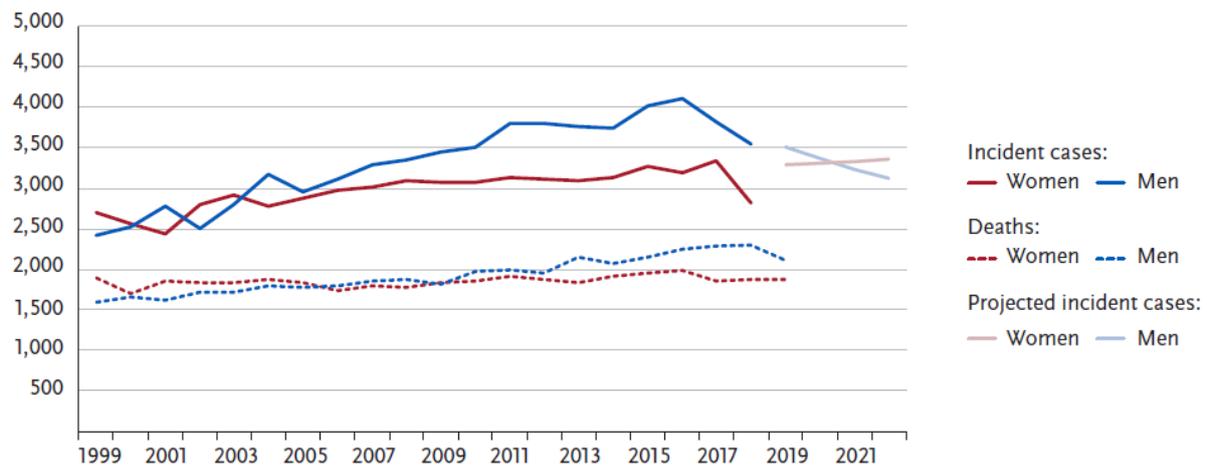
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für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



Quelle: (1)

Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2017/2018)

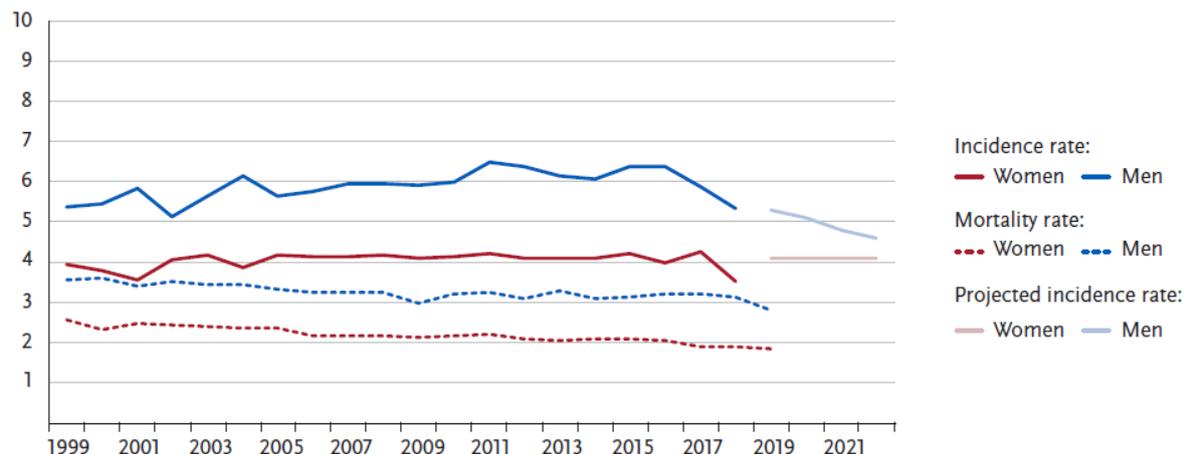
Für das Berichtsjahr 2018 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.540 und bei Frauen 2.810 (1). Diese Angaben decken sich im Wesentlichen mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenz für das Berichtsjahr 2018 (Männer: 3.770, Frauen: 2.931) (47). Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle zeigt für beide Geschlechter in den letzten zehn Jahren eine steigende Tendenz, in den Jahren 2017 bis 2019 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 1999-2017/2018)

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



Quelle: (1)

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

3.2.3.3 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 Jahr 2019 beträgt die Anzahl der Erkrankten für Männer 12.383 und für Frauen 9.529, was zu einer Gesamtanzahl von 21.912 Erkrankten führt (Tabelle 3-4). Die erwähnte niedrigere Rate an Neuerkrankungen von Frauen schlägt sich auch in der für Frauen geringeren 5-Jahres-Prävalenz nieder.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.482	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383
Frauen	9.575	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529
Gesamt	21.057	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	28,8	29,5	30,3	30,3	30,5	30,2
Frauen	23,1	23,7	23,5	23,6	23,4	22,6
Gesamt	25,9	26,6	26,9	26,9	26,9	26,3
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 19.09.2023 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (48, 49) bzw. Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0 - 75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014 - 2019.						

3.2.3.4 Inzidenz des Multiplen Myeloms

Anhand der auf einer ZfKD Datenbankabfrage basierenden und nachfolgend dargelegten Fallzahlen für die Jahre 2004 bis 2019 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 bis 2019 wurde jedoch eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen verzeichnet als im jeweiligen Vorjahr. Für das Berichtsjahr 2019 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 2.949 und für Männer 3.741, was eine Gesamtzahl von 6.690 Neuerkrankungen ergibt (50).

Tabelle 3-5: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für die Jahre 2004 bis 2019

Jahr															
2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Männer ICD-10 C90															
3.107	2.903	3.106	3.258	3.345	3.435	3.535	3.792	3.778	3.774	3.777	4.063	4.204	3.971	3.770	3.741
Frauen ICD-10 C90															
2.822	2.823	2.970	3.054	3.123	3.103	3.067	3.109	3.082	3.085	3.166	3.290	3.204	3.184	2.931	2.949
GESAMT ICD-10 C90															
5.929	5.726	6.076	6.312	6.468	6.538	6.602	6.901	6.860	6.859	6.943	7.353	7.408	7.155	6.701	6.690
Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.															
Quelle: 1-Jahres-Inzidenz aus der Datenbank des ZfKD (50), Janssen Berechnungen 2023 (51).															

Insgesamt sind über die vergangenen 15 Jahre Schwankungen in der jährlichen Anzahl an Neuerkrankungen erkennbar. In der jährlichen Betrachtung kam es zu einer Steigerung bzw. Minderung um bis zu ca. 6 % in beide Richtungen (51). Gemittelt über den Zeitraum zwischen 2004 bis 2019 ist die Zahl der Neuerkrankungen um jährlich 0,87 % gestiegen und somit insgesamt recht konstant geblieben (51). Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen, können jedoch keine plausiblen Gründe hergeleitet werden.

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

3.2.3.5 Prognose der 1-Jahres-Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2028

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 Erkrankungen und Neuerkrankungen werden aus diesem Grunde die Daten des RKI herangezogen.

Prognose der 1-Jahres-Inzidenz

Zur Schätzung der zukünftigen Neuerkrankungen wird die mittlere Steigerungsrate der letzten verfügbaren 10 Jahre (2009 – 2019) bzw. die mittlere Minderungsrate der letzten verfügbaren 5 Jahre (2014 – 2019) aus der Datenbank des ZfKD herangezogen, um eine Spanne zu berechnen. Trotz der zuletzt sinkenden Fallzahlen in den Neuerkrankungen für 2017 bis 2019 ist, aufgrund der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung, mit einem steigenden Anteil älterer Menschen und somit 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 2009 bis 2019 ergibt sich für die Inzidenz eine Steigerungsrate von 0,29 % (Tabelle 3-6). Das RKI prognostiziert für 2022 6.500 Neuerkrankungen. Dies stellt gegenüber der Anzahl von 6.690 Neuerkrankungen im Jahr 2019 eine Minderung dar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass seit Veröffentlichung des RKI-Berichts im Jahr 2021 insbesondere für das Jahr 2018 eine hohe Anzahl von Nachmeldungen erfolgt ist. So beträgt die im RKI-Bericht genannte Gesamtzahl an Neuerkrankungen im Jahr 2018 6.349 (1). Zum Zeitpunkt der aktuellen ZfKD Datenbankabfrage werden für das Jahr 2018 insgesamt 6.701 Neuerkrankungen berichtet (50). Die prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen von 6.500 im Jahr 2022 stellte somit zum damaligen Zeitpunkt gegenüber 2018 noch eine erwartete Steigerung dar, zum jetzigen Zeitpunkt jedoch eine Minderung. Die Prognose der Anzahl an Neuerkrankungen bis 2028 ist daher mit Unsicherheit behaftet. Für die Prognose der Inzidenz bis 2028 wird die mittlere Steigerungsrate von 0,29 % der letzten verfügbaren 10 Jahre (2009 – 2019) als Obergrenze herangezogen. Als Untergrenze wird die mittlere Minderungsrate von – 0,65 %, die sich aus den Jahren 2014 bis 2019 (5-Jahres Intervall) ergibt, herangezogen (51). Dieses Vorgehen wird gewählt, da nicht abschätzbar ist, ob es sich bei dem Sinken der Fallzahlen zwischen 2017 und 2019 um einen anhaltenden Trend handeln wird oder lediglich eine temporäre Schwankung darstellt. Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 3.2.3.4 dargestellten Schwankungen über 15 Jahre (2004 - 2019), wäre sowohl eine leichte Steigerung als auch eine leichte Minderung der Neuerkrankungen plausibel. Um diese Unsicherheit abzubilden, werden sowohl die Entwicklungen der letzten 5 Jahre als auch 10 Jahre betrachtet und eine Spanne für die Neuerkrankungen bis 2028 hergeleitet (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben										
Steigerungsrate 0,29 %	6.690	6.709	6.728	6.747	6.767	6.786	6.805	6.825	6.844	6.864
Minderungsrate -0,65 %	6.690	6.646	6.603	6.560	6.517	6.474	6.432	6.390	6.348	6.306
Inzidenz auf Basis der Prognose für 2022 fortgeschrieben										
Steigerungsrate 0,29 %				6.500	6.519	6.537	6.556	6.574	6.593	6.612
Minderungsrate -0,65 %				6.500	6.457	6.415	6.373	6.332	6.290	6.249
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 19.09.2023 (50) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0 - 85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; – Janssen Berechnungen 2023 (51), RKI (52).										

Die auf Basis der Minderungs- und Steigerungsrate von -0,65 % und 0,29 % ermittelte Spanne der Inzidenz für das aktuelle Jahr 2023 liegt, ausgehend vom Berichtsjahr 2019 (ZfKD Datenbankabfrage), bei 6.517 bis 6.767 Neuerkrankungen. Diese Spanne liegt somit im Bereich der durch das RKI prognostizierten Inzidenz von 6.500. Werden die Werte auf Basis des Berichtsjahrs 2019 bis ins Jahr 2028 fortgeschrieben, resultiert daraus eine Spanne von 6.306 bis 6.864 Neuerkrankungen in 2028 (ZfKD Datenbankabfrage). Eine Fortschreibung der Werte basierend auf der Prognose des RKI für das Jahr 2022 resultiert in einer Spanne von 6.249 bis 6.612 Neuerkrankungen im Jahr 2028 (Tabelle 3-6) (51).

Prognose der 5-Jahres-Prävalenz

Für die Änderung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Steigerungsrate von 0,82 % herangezogen (Tabelle 3-7). Diese berechnet sich aus den Entwicklungen der 5-Jahresprävalenz zwischen 2014 bis 2019 (51). Da es keine Anzeichen für ein Sinken der Fallzahlen der 5-Jahresprävalenz gibt, wird zur Berechnung der Prognose bis 2028 lediglich die Steigerungsrate herangezogen. Verglichen mit der im Jahr 2021 im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-736) ermittelten jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 2,14 % ist weiterhin eine Zunahme der Prävalenz festzustellen (51, 53).

Tabelle 3-7: Fortgeschriebene Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Steigerung	Prävalenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
0,82 %	21.912	22.091	22.271	22.453	22.636	22.820	23.006	23.194	23.383	23.574
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 19.09.2023 (48) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0 - 85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; – Janssen Berechnungen 2023 (51).										

Auf Basis der für die 5-Jahres-Prävalenz berechneten Steigerungsrate von 0,82 % ergibt sich für das aktuelle Jahr 2023 eine 5-Jahres-Prävalenz von 22.636 (Tabelle 3-7). Für die 5-Jahres-Prävalenz liegen keine Prognosen des RKI vor, sodass lediglich das Berichtsjahr 2019 aus der ZfKD Datenbankabfrage als Berechnungsgrundlage zur Fortschreibung dient und keine weiteren Referenzwerte herangezogen werden können. Eine Fortschreibung dieser Berechnung ergibt für das Jahr 2028 eine Prognose von 23.574 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.

Grundsätzlich bestehen bei der Herleitung einer Steigerungs- bzw. Minderungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können (Tabelle 3-8). In der vorliegenden Berechnung ergeben sich vor allem Unsicherheiten aufgrund jährlicher Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in Anpassungen der Prognosen des RKI niederschlagen (vgl. (1) und (52)). Diesem Umstand wird Rechnung getragen, indem, wie 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 2019 für Prävalenz und Inzidenz und zum anderen die Prognose zur Inzidenz des RKI für das Jahr 2022 herangezogen (Tabelle 3-6, Tabelle 3-7).

3.2.3.6 Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen der Prävalenz und der Inzidenz

Die Berechnungen der Prävalenz und der Inzidenz und damit auch die Prognosen bis zum Jahr 2028 sind mit Unsicherheiten behaftet. Eine Übersicht über die Unsicherheiten ist in der Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des RKI und des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2019 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
5-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2019 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr

Prognose der Inzidenz bis zum Jahr 2028	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können • Für den Rückgang der Inzidenz Fallzahlen in den Jahren 2017-2019 wird vom RKI keine Begründung angeboten • Der Unsicherheit wird Rechnung getragen, indem Berechnungen sowohl auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate, errechnet aus den mittleren Inzidenzen aus 2009-2019 als auch einer Minderungsrate, errechnet aus den Inzidenzen aus 2014-2019, beruhen
Prognose der Prävalenz bis zum Jahr 2028	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> • Die Berechnungen beruhen auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate errechnet aus den Prävalenzen aus 2014-2019 • 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 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. 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 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.918 bis 4.183	3.447 bis 3.680 ^a
<p>a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 74,3 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2023 (54) und einer Gesamtbevölkerung von 84,4 Millionen im Jahr 2023 (55) 88,0 %.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quelle: Janssen Berechnungen 2023 (51) .</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird im Folgenden dargestellt.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. 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 (56-58). Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation wird der G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (2021-10-01-D-736) aus dem Jahr 2022 herangezogen und auf das Jahr 2023 hochgerechnet (58).

G-BA Beschluss

Entsprechend dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (2021-10-01-D-736) wird die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 3.470 bis 3.670 Patienten festgelegt (58).

Jährliche Steigerungsrate der Inzidenz

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate auf Basis der 1-Jahres Inzidenz herangezogen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zur Bestimmung der aktuellen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz werden die berichteten Neuerkrankungen der Jahre 2009 bis 2019 bzw. die jährliche Minderungsrate der Jahre 2014 bis 2019 verwendet. Somit ergibt sich eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 0,29 % bzw. Minderungsrate von -0,65 % (Tabelle 3-6).

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2023

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation wird die jährliche Steigerungsrate auf Basis der 1-Jahres Inzidenz der Jahre 2009 bis 2019 (für die Obergrenze) bzw. die jährliche Minderungsrate der Jahre 2014 bis 2019 (für die Untergrenze) auf die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (2021-10-01-D-736) angewendet. Da der Beschluss aus dem Jahr 2022 stammt (58), werden die Zahlen um ein Jahr hochgerechnet:

$$3.470 - (3470 * 0,0065) = 3.447 \text{ bis}$$

$$3670 * 1,0029 = 3.680$$

Bestimmung der Zielpopulation für 2023

Zur Berechnung der gesamten Zielpopulation wurden die aktuellen Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für das Jahr 2023 herangezogen und auf die Bevölkerung in Deutschland in 2023 bezogen. Mit Stand März 2023 lebten 84.432.670 Menschen in Deutschland (55). Die absolute Anzahl an GKV-Versicherten betrug im August 2023 74.287.157 Versicherte (54). Demnach liegt der Anteil an GKV-Versicherten bei 87,98 %. Somit beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt 3.918 bis 4.183 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	3.447 bis 3.680
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Janssen Berechnungen 2023 (51)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im hier relevanten Anwendungsgebiet von Daratumumab ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens erheblich. 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 2028 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD. Die Prognose für die 1-Jahres Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2028 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 Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (2021-10-01-D-736) angewendet (58).

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 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/ki d 2021/krebs in deutschland 2021.pdf?_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?_blob=publicationFile).
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;113:5412-5417.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-579.
4. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-164.
5. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European Journal of Haematology*. 2006;77:378-386.
6. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2014;8:407-413.
7. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Review of Hematology*. 2014;7:113-125.
8. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007;21:1231-1246.
9. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18:673-688.
10. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:587-600.
11. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1779-1788.
12. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Stand: November 2022. 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@_@guideline/html/index.html.
13. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:4976-4984.
14. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154:76-103.
15. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma. *International Journal of Cardiology*. 2015;203:305-306.

16. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018.* 2018 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* The Lancet Oncology. 2014;15:e538-e548.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma.* Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412-3420.
19. 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.
20. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.* Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.
21. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordon L, Cedena MT, Puig N, et al. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials.* Journal of Clinical Oncology. 2017;35(25):2900-2910.
22. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. *Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis.* Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1565-1568.
23. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia. 2014;28(2):258-268.
24. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside.* Nature Reviews Clinical Oncology. 2015;12(5):286-295.
25. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma.* Blood. 2014;123(20):3073-3079.
26. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis.* JAMA Oncology. 2017;3(1):28-35.
27. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN).* Leukemia. 2018.
28. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *Multiple myeloma: II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients.* Journal of the American Medical Association. 1964;189:758-762.
29. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances.* American Journal of Hematology. 2016;91:90-100.
30. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study.* The Lancet. 2010;376(9758):2075-2085.

31. Kumar L, Mookerjee A, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Srinivas V. *Low dose dexamethasone plus lenalidomide (Len-dexa) versus thalidomide (Thal-dexa) as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15:e146.
32. Liwing J, Uttervall K, Lund J, Aldrin A, Blimark C, Carlson K, et al. *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population*. *Br J Haematol*. 2014;164(5):684-693.
33. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma*. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(4):448-455.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL*. 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>
35. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr., Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, et al. *Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial*. *European Journal of Haematology*. 2012;89(1):16-27.
36. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, et al. *Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide*. *Haematologica*. 2015;100(6):826-833.
37. Mateos M-V, Nooka AK, Larson SM. *Moving Toward a Cure for Myeloma*. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022(42):643-654.
38. Goldschmidt H. *Multiples Myelom – bald heilbar?* *Der Internist*. 2021;62(5):562-570.
39. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. *Oncol Res Treat*. 2021;44(12):690-699.
40. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2021-10-01-D-736*. 2021.
41. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812*. 2022.
42. Universitätsklinikum Freiburg. *Programm zum 14th Multiple Myeloma Meeting 2023: Is cure possible in MM?* Universitätsklinikum Freiburg. 2023.
43. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Programm zur Jahrestagung 2023 der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinischer Onkologie*. DGHO Service GmbH. 2023.
44. Lehnert N, Becker N, Benner A, Pritsch M, Löpprich M, Mai EK, et al. *Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response*. *Cancer Med*. 2017;7(2):307-316.
45. Engelhardt M, Kortüm M, Goldschmidt H, Merz M. *[ahead of print]*. *Haematologica*. 2023.

46. Engelhardt G, Schinke, Tonnar, Karantzelis, Greil, Miething, Wäsch. *14th MM Meeting 2023: Is cure possible in MM; Vortrag: Overview: insights into cure options in MM.* 2023.
47. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Jahre 2013-2019.* 2022 [abgerufen am: 19.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
48. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2014-2019.* 2022 [abgerufen am: 19.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
49. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Rohe Rate. Jahre 2014-2019.* 2022 [abgerufen am: 19.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
50. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2004-2019.* 2022 [abgerufen am: 19.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
51. Janssen-Cilag GmbH. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation.* 2023.
52. RKI. Robert Koch Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe Korrigierte Fassung vom 17.08.2020.* 2020.
53. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 3A, Vorgangsnummer 2021-10-01-D-736.* 2021.
54. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-September 2023. (Stand: 2. Oktober 2023).* 2023 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.
55. Destatis. Statistisches Bundesamt. *2023. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen).* 2023 [abgerufen am: 20.09.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
56. 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) Stand: 22. März 2019.* 2019 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf.

57. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020. 2020 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf.*
58. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 18. März 2022. 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.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 3-18 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 Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<p>Kontinuierlich in sechs- und vierwöchigen Zyklen</p> <p>16 mg/kg KG Intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan</p> <p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-6 (Zyklus 1): 1x wöchentlich</p> <p>Woche 7-54 (Zyklen 2-9): 1x alle 3 Wochen</p> <p><u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+): 1x alle 4 Wochen</p>	<p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22</p> <p><u>Folgejahre:</u> 13</p>	<p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1</p> <p><u>Folgejahre:</u> 1</p>
Bortezomib		<p>In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen</p> <p>1,3 mg/m² KOF</p> <p>Woche 1-6 (Zyklus 1): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (8x)</p> <p>Woche 7-54 (Zyklen 2-9): An den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)</p>	40	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		1x alle 4 Wochen		
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	13	4
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Zyklus 1-4: 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (32x) Zyklus 5-9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	52	1
Melphalan		In sechs- bzw. fünfwöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Prednison		In sechs- bzw. fünfwöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 200 mg pro Tag p.o. Täglich an 378 Tagen (42 Tage x 9 Zyklen)	9	42
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4
Prednison		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	9	4
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplant	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg	13	21

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

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)
	ation nicht geeignet sind	1x täglich an den Tagen 1-21		
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	13	4
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In dreiwöchigen Zyklen über 8 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	8	4
Lenalidomid		Kontinuierlich in drei- bzw. vierwöchigen Zyklen 25 mg <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): Tagen 1-14 der 21-Tage-Zyklen Ab Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28-Tage-Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 16+): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28-Tage-Zyklen	Erstes Behandlungsjahr: 259 Folgejahre: 273	Erstes Behandlungsjahr: 1 Folgejahre: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in drei- bzw. vierwöchigen Zyklen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der 21-Tage-Zyklen Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage-Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 52 (Zyklus 15+): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage-Zyklen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 1 40 mg: 1 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 1
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In dreiwöchigen Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 4, 8, 11 des 21-Tage-Zyklus	18	4
Cyclophosphamid		Kontinuierlich in dreiwöchentlichen Zyklen 900 mg/m ² KOF	18	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)
		1x täglich an Tag 1 der 21-Tage-Zyklen		
Dexamethason		Kontinuierlich in dreiwöchigen Zyklen 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der 21-Tage-Zyklen	18	8
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen bzw., im Falle von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason auf den Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) vom 20.05.2021 (1). Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison***

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt entweder intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht (KG) oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in sechs- und vierwöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 9 sind sechswöchig. Die Zyklen 10 und später sind vierwöchig. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklus 1) erfolgen wöchentliche Gaben (6 Gaben). In den Wochen 7 bis 54 (Zyklen 2 bis 9) erfolgt die Gabe einmal alle drei Wochen (8 Zyklen x 2 Gaben = 16 Gaben). Ab Woche 55 (Zyklus 10+) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 22 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (2, 3).

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in sechswöchigen Zyklen für eine Gesamtdauer von 9 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklus 1) an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32, also insgesamt 8 Mal im ersten Zyklus. In den Wochen 7 bis 54 (Zyklen 2 bis 9) an den Tagen 1, 8, 22, 29, also 4 Mal pro Zyklus. Insgesamt fallen dadurch 40 Behandlungstage über alle 9 Zyklen an (4).

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen. Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF p. o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt. Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF p. o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison wird von einer dauerhaften Therapie mit Daratumumab ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan und Prednison vorgesehen (2, 3).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt entweder intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in vierwöchigen Zyklen. In den Wochen 1 bis 8 (Zyklus 1 bis 2) erfolgen wöchentliche Gaben (8 Gaben). In den Wochen 9 bis 24 (Zyklen 3 bis 6) erfolgt die Gabe einmal alle zwei Wochen (4 Zyklen x 2 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklen 7 bis 13) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen (7 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 14+) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (2, 3).

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

beträgt 40 mg einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (5).

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (2, 3).

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen. Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 4 wird Bortezomib zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 verabreicht (32 Gaben). In den Zyklen 5 bis 9 wird Bortezomib einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 verabreicht (20 Gaben). Insgesamt ergeben sich daraus 52 Behandlungstage über 9 Zyklen (4).

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen. Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF p.o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage. Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF p.o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich ebenfalls 36 Behandlungstage (4).

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) für maximal 12 Zyklen. Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt in einer Dosierung von 200 mg oral pro Tag. Die Gabe erfolgt täglich. Bei 9 Zyklen im ersten Behandlungsjahr zu je 42 Tagen ergeben sich somit insgesamt 378 Behandlungstage (6).

Melphalan wird ebenso in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) angewandt. Es werden 0,25 mg/kg KG verwendet. Die Anwendung von Melphalan erfolgt einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 9 Zyklen ergeben sich dadurch insgesamt 36 Behandlungstage mit Melphalan (6).

Prednison wird ebenso in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) angewandt. Die Dosierung beträgt 2 mg/kg KG. Die Anwendung von Prednison erfolgt einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 9 Zyklen ergeben sich dadurch insgesamt 36 Behandlungstage mit Prednison (6).

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (5).

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (5).

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 8 Zyklen. Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bortezomib wird zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Insgesamt ergeben sich daraus 32 Behandlungstage über 8 Zyklen (5).

Die Behandlung mit Lenalidomid erfolgt in einer Dosierung von 25 mg in drei- und vierwöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 8 sind dreiwöchig. Die Zyklen 9 und später sind vierwöchig. In den Wochen 1 bis 24 (Zyklus 1 bis 8) erfolgen die Gaben an den Tagen 1 bis 14 eines jeden 21-Tage-Zyklus (112 Gaben). In den Wochen 24 bis 52 (Zyklen 9 bis 15) erfolgen die Gaben an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus (7 Zyklen x 21 Gaben = 147 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 16+) erfolgt die Gabe ebenfalls an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 259 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 273 Behandlungstage an (5).

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

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (5).

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Diese Behandlung ist nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie geeignet (1).

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in dreiwöchigen Zyklen. Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bortezomib wird einmal täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Insgesamt ergeben sich daraus 71 Behandlungstage (1).

Auch Cyclophosphamid wird in dreiwöchigen Zyklen (21 Tage) angewandt. Es wird in einer Dosierung von 900 mg/m² KOF verabreicht. Die Anwendung von Cyclophosphamid erfolgt intravenös einmal an Tag 1 eines jeden Zyklus. Insgesamt ergeben sich dadurch 18 Behandlungstage mit Cyclophosphamid (1).

Dexamethason wird ebenso in dreiwöchigen Zyklen (21 Tage) angewandt. Die empfohlene Dosierung beträgt 40 mg einmal täglich p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Insgesamt ergeben sich dadurch 141 Behandlungstage mit Dexamethason (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in sechs- und vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG Intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-6 (Zyklus 1): 1x wöchentlich Woche 7-54 (Zyklen 2-9): 1x alle 3 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+):	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <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)
Bortezomib		1x alle 4 Wochen In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Woche 1-6 (Zyklus 1): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (8x) Woche 7-54 (Zyklen 2-9): An den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	40
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Prednison		In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG intravenös <i>oder</i> 1.800 mg subkutan	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 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>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklus 1-2): 1x wöchentlich Woche 9-24 (Zyklus 3-6): 1x alle 2 Wochen Woche 25-52 (Zyklus 7-13): 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 14+): 1x alle 4 Wochen	
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	52
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF Zyklus 1-4:	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (32x) Zyklus 5-9: 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 (4x pro Zyklus)	
Melphalan		In sechs- bzw. fünfwoöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Prednison		In sechs- bzw. fünfwoöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	36
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 200 mg pro Tag p.o. Täglich an 378 Tagen (42 Tage x 9 Zyklen)	378
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG	36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Prednison		1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	
		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen	36
		2 mg/kg KG täglich	
		1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	273
		25 mg	
		1x täglich an den Tagen 1-21	
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage)	52
		40 mg	
		1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In dreiwöchigen Zyklen über 8 Zyklen	32
		1,3 mg/m ² KOF	
		2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	
Lenalidomid		Kontinuierlich in drei- bzw. vierwöchigen Zyklen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		25 mg <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): Tagen 1-14 der 21- Tage-Zyklen Ab Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28- Tage-Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 16+): 1x täglich an den Tagen 1-21 der 28- Tage-Zyklen	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in drei- bzw. vierwöchigen Zyklen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8): 20 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der 21- Tage-Zyklen Woche 25-52 (Zyklus 9-15): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage- Zyklen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 52 (Zyklus 15+): 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 der 28-Tage- Zyklen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg 1x täglich an den Tagen 1-21	273
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in dreiwöchigen Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 1x täglich an den Tagen 1, 4, 8, 11	71
Cyclophosphamid		Kontinuierlich in dreiwöchentlichen Zyklen 900 mg/m ² KOF 1x täglich an Tag 1 der 21-Tage-Zyklen	18
Dexamethason		Kontinuierlich in dreiwöchigen Zyklen 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der 21- Tage-Zyklen	141
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13	<i>Intravenös:</i> 16 mg/kg KG x 77,7 kg = 1.243,2 mg	<i>Intravenös:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.600 mg <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			<i>Subkutan:</i> 1.800 mg 1x 1.800 mg	<i>Subkutan:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.600 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		40	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,483 mg 1 x 2,5 mg	100 mg
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 17,9 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 114,6 mg	4.320 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			6 TAB zu je 20 mg	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	<i>Intravenös:</i> 16 mg/kg KG x 77,7 kg = 1.243,2 mg	<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
			<i>Subkutan:</i> 1.800 mg	<i>Subkutan:</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg
			1x 1.800 mg	<u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	2.080 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 114,6 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	52	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,483 mg 1 x 2,5 mg	130 mg
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 17,19 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 114,6 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	378	4 HKP zu je 50 mg	75.600 mg
Melphalan		36	0,25 mg/kg KG x 77,7 kg = 19,425 mg 10 FTA zu je 2 mg	720 mg
Prednison		36	2 mg/kg KG x 77,7 kg = 155,4 mg 8 TAB zu je 20 mg	5.760 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu	273	25 mg	6.825 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind		1 HKP zu je 25 mg	
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	2.080 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,483 mg 1 x 2,5 mg	80 mg
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.475 mg <u>Folgejahre:</u> 6.825 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklus 1-8: 20 mg 1 TAB zu je 20 mg Zyklus 9+: 40 mg 1 TAB zu je 40 mg <u>Folgejahre:</u> 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.400 mg <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 TAB zu je 40 mg	
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	71	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,483 mg 1 x 2,5 mg	177,5 mg
Cyclophosphamid		18	900 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 1.719 mg 1x 2000 mg	36.000 mg
Dexamethason		141	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	5.640 mg
Abkürzungen: ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; DFL: Durchstechflasche; TAB: Tabletten; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 – Fragen zur Gesundheit 2021“ (7) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,7 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 172,5 cm entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,91 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab wird bei intravenöser Anwendung in einer Dosierung von 16 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 1.243,2 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 22 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 28.600 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Daratumumab wird bei subkutaner Anwendung in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 22 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 39.600 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 40 Behandlungstagen werden somit 100 mg verbraucht.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 17,9 mg pro Gabe. Das entspricht 9 Filmtabletten (FTA) zu je 2 mg (18 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 648 mg eingenommen.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 114,6 mg pro Gabe. Das sind 6 Tabletten (TAB) zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 77,7 kg ergeben sich 1.243,2 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 29.900 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Daratumumab wird bei subkutaner Anwendung in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Es ergeben sich bei 52 Behandlungstagen 130 mg Verbrauch.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 17,19 mg pro Gabe. Das entspricht 9 FTA zu je 2 mg (18 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 648 mg eingenommen.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 114,6 mg pro Gabe. Das sind 6 TAB zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

Thalidomid wird in einer Dosierung von 200 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Bei 378 Behandlungstagen ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 75.600 mg.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung 0,25 mg/kg KG eingenommen. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 19,425 mg pro Gabe. Das sind 10 FTA zu je 2 mg (20 mg). Insgesamt werden bei 36 Behandlungstagen 720 mg eingenommen.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG eingenommen. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 155,4 mg pro Gabe. Das sind 8 TAB zu je 20 mg (160 mg). Insgesamt werden bei 36 Behandlungstagen 5.760 mg eingenommen.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

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

Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Es ergeben sich bei 32 Behandlungstagen 80 mg Verbrauch.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 71 Behandlungstagen werden somit 177,5 mg verbraucht.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von 900 mg/m² verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 1.719 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2000 mg Cyclophosphamid entnommen werden. Bei 18 Behandlungstagen werden somit 36.000 mg verbraucht.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg eingenommen. Bei 141 Behandlungstagen ergibt sich ein Verbrauch von 5.640 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	477,84 € (Darzalex [®] , 100 mg, N1, 1 St)	457,39 € (2,00 € ^a ; 18,45 € ^c)
Daratumumab	1.866,79 € (Darzalex [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.790,99 € (2,00 € ^a ; 73,80 € ^c)
Daratumumab	5.937,34 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.695,49 € (2,00 € ^a ; 239,85 € ^c)
Bortezomib	185,37 € (Bortezomib medac [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	175,11 € (2,00 € ^a ; 8,26 € ^c)
Melphalan	56,24 € (Alkeran [®] , 2 mg, 50 St)	49,98 € (2,00 € ^a ; 4,26 € ^c)
Prednison	26,85 € ^b (Prednison HEXAL [®] , 20 mg, N3, 100 St)	24,85 € (2,00 € ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	185,37 € (Bortezomib medac [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	175,11 € (2,00 € ^a ; 8,26 € ^c)
Daratumumab	477,84 € (Darzalex [®] , 100 mg, N1, 1 St)	457,39 € (2,00 € ^a ; 18,45 € ^c)
Daratumumab	1.866,79 €	1.790,99 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	(Darzalex [®] , 400 mg, N1, 1 St)	(2,00 € ^a ; 73,80 € ^c)
Daratumumab	5.937,34 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.695,49 € (2,00 € ^a ; 239,85 € ^c)
Dexamethason	118,88 € ^b (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N2, 50 St)	116,88 € (2,00 € ^a)
Dexamethason	188,03 € ^b (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N2, 50 St)	186,03 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	64,16 € (Lenalidomid beta [®] , 25 mg, N1, 21 St)	62,16 € (2,00 € ^a)
Melphalan	56,24 € (Alkeran [®] , 2 mg, 50 St)	49,98 € (2,00 € ^a ; 4,26 € ^c)
Prednison	26,85 € ^b (Prednison HEXAL [®] , 20 mg, N3, 100 St)	24,85 € (2,00 € ^a)
Thalidomid	532,04 € (Thalidomide Celgene [®] , 50 mg, N1, 28 St)	478,97 € (2,00 € ^a ; 51,07 € ^c)
Cyclophosphamid	69,53 € (Cyclophosphamid HEXAL [®] , 2000 mg, N1, 1 St)	64,73 € (2,00 € ^a ; 2,80 € ^c)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate) b: Festbetrag Stufe 1 c: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 und 1b SGB V in Höhe von 12 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmens d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a e: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Abs. 1a SGB V in Höhe von 2,00 € und den Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1b SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2023) (8).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab ist für die intravenöse Anwendung in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (8).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 477,84 €. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 18,45 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 457,39 €.

100 mg (1 Stück): $477,84 \text{ €} - 18,45 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 457,39 \text{ €}$

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 1.866,79 €. Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe 73,80 € und der Apothekenrabatt von 2,00 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.790,99 €.

400 mg (1 Stück): $1.866,79 \text{ €} - 73,80 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 1.790,99 \text{ €}$

Daratumumab ist für die subkutane Anwendung in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 1.800 mg, N1, 1 Stück (8).

Der AVP für Darzalex® 1.800 mg beträgt 5.937,34 €. Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe von 239,85€ und der Apothekenrabatt von 2,00 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.695,49 €.

1.800 mg (1 Stück): $5.937,34 \text{ €} - 239,85 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 5.695,49 \text{ €}$

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2,5 mg (1 Stück): $185,37 \text{ €} - 8,26 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 175,11 \text{ €}$

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 56,24 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 4,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2 mg (50 Stück): $56,24 \text{ €} - 4,26 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 49,98 \text{ €}$

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,85 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,29 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

20 mg (100 Stück): 26,85 € - 2,00 € = 24,85 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab ist für die intravenöse Anwendung in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (8).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 477,84 €. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 18,45 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 457,39 €.

100 mg (1 Stück): 477,84 € - 18,45 € - 2,00 € = 457,39 €

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 1.866,79 €. Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe 73,80 € und der Apothekenrabatt von 2,00 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.790,99 €.

400 mg (1 Stück): 1.866,79 € - 73,80 € - 2,00 € = 1.790,99 €

Daratumumab ist für die subkutane Anwendung in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 1.800 mg, N1, 1 Stück(8).

Der AVP für Darzalex® 1.800 mg beträgt 5.937,34 €. Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe von 239,85 € und der Apothekenrabatt von 2,00 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.695,49 €.

1.800 mg (1 Stück): 5.937,34 € - 239,85 € - 2,00 € = 5.695,49 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid beta®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 64,16 € und den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

25 mg (21 Stück): 64,16 € - 2,00 € = 62,16 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

40 mg (50 Stück): $188,03 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 186,03 \text{ €}$

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison*Bortezomib*

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2,5 mg (1 Stück): $186,27 \text{ €} - 8,26 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 175,11 \text{ €}$

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 56,24 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 4,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2 mg (50 Stück): $56,24 \text{ €} - 4,26 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 49,98 \text{ €}$

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,85 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,29 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

20 mg (100 Stück): $26,85 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 24,85 \text{ €}$

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

Die Kosten für Thalidomid (Thalidomide Celgene®) 50 mg 28 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 532,04 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe 53,07 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

50 mg (28 Stück): $532,04 \text{ €} - 53,07 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 478,97 \text{ €}$

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 56,24 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 4,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2 mg (50 Stück): $56,24 \text{ €} - 4,26 \text{ €} - 2,00 \text{ €} = 49,98 \text{ €}$

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL[®]) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,85 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,29 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

20 mg (100 Stück): 26,85 € - 2,00 € = 24,85 €

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid beta[®]) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 64,16 € und den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

25 mg (21 Stück): 64,16 € - 2,00 € = 62,16 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 2,00 € = 186,03 €

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 186,27 € - 8,26 € - 2,00 € = 175,11 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid beta[®]) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 64,16 € und den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

25 mg (21 Stück): 64,16 € - 2,00 € = 62,16 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 118,88 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

20 mg (50 Stück): 118,88 € - 2,00 € = 116,88 €

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 2,00 € = 186,03 €

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 186,27 € - 8,26 € - 2,00 € = 175,11 €

Cyclophosphamid

Die Kosten für Cyclophosphamid (HEXAL[®]) 2000 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 70,38 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,80 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

2000 mg (1 Stück): 70,38 € - 2,80 € - 2,00 € = 65,58 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 2,00 € = 186,03 €

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 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 22 Folgejahre: 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	40
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 23 Folgejahre: 13
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem	Herstellung einer zytostatikahaltigen,	1	52

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

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
	Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	parenteralen Lösung (Hilfstaxe)		
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	32
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	71
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	18
Dexamethason		-	-	-
Abkürzungen: etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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. Februar 2022 (Vorgangsnummer: 2020-08-20-D-521) (9) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (10), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (9).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

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

Daratumumab

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

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

Bortezomib

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

Melphalan

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (10).

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.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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

Bortezomib

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

Melphalan

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

Prednison

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

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

Melphalan

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

Prednison

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

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

Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Bortezomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

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

Bortezomib

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

Cyclophosphamid

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

Dexamethason

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Gemäß den Tragenden Gründen im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit mAb von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe (11). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als

Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (10). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher die Tragenden Gründe des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 herangezogen (11).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 x 100,00 € = 2.200,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 100,00 € = 1.300,00 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	40 x 100,00 € = 4.000,00 €
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 x 100,00 € = 2.300,00 € <u>Folgejahre:</u>

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

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
			13 x 100,00 € = 1.300,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	52 x 100,00 € = 5.200,00 €
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Dexamethason		-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 100,00 € = 3.200,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	71 x 100,00 € = 7.100,00 €
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 100,00 € = 1.800,00 €
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
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 128.267,92 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.200,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.467,92 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.794,68 €		<u>Folgejahre:</u> 1.300,00 €	<u>Folgejahre:</u> 77.094,68 €
		<i>Subkutan</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 125.300,78 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 125.300,78 €
		<u>Folgejahre:</u> 74.041,37 €			<u>Folgejahre:</u> 74.041,37 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+ Bortezomib		6.829,29 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	4.000,00 €	10.829,29 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
+ Melphalan		349,86 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	-	349,86 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
+ Prednison		74,55 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	-	74,55 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 132.554,48 € - 135.521,62 € <u>Folgejahre:</u> 74.216,48 € - 75.969,79 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.000,00 € - 6.200,00 € <u>Folgejahre:</u> 0 € - 1.300,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.554,48 € - 141.721,62 € <u>Folgejahre:</u> 74.216,48 € - 77.269,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Intravenös</i>			
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 134.098,28 € <u>Folgejahre:</u> 75.794,68 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.300,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.300,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.398,28 € <u>Folgejahre:</u> 77.094,68 €
		<i>Subkutan</i>			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.996,27 € <u>Folgejahre:</u> 74.041,37 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.996,27 € <u>Folgejahre:</u> 74.041,37 €
+ Lenalidomid		808,08 €	-	-	808,08 €
+ Dexamethason		372,06 €	-	-	372,06 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 132.176,41 € - 135.278,42 € <u>Folgejahre:</u> 75.221,51 € - 76.974,82 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 0 € - 2.300,00 € <u>Folgejahre:</u> 0 € - 1.300,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 132.176,41 € - 137.578,42 € <u>Folgejahre:</u> 75.221,51 € - 78.274,82 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	8.930,61 €	-	5.200,00 €	14.130,61 €
+ Melphalan		349,86 €	-	-	349,86 €
+ Prednison		74,55 €	-	-	74,55 €
= Gesamtkosten		9.355,02 €	-	5.200,00 €	14.555,02 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	24.906,44 €	-	-	24.906,44 €
+ Melphalan		399,84 €	-	-	399,84 €
+ Prednison		74,55 €	-	-	74,55 €
= Gesamtkosten		25.380,83 €	-	-	25.380,83 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	808,08 €	-	-	808,08 €
+ Dexamethason		372,06 €	-	-	372,06 €
= Gesamtkosten		1.180,14 €	-	-	1.180,14 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	5.603,52 € Für die Zyklen 1-8. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9	-	3.200,00 €	8.803,52 € Für die Zyklen 1-8. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9
+ Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 808,08 € <u>Folgejahre:</u> 808,08 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 808,08 € <u>Folgejahre:</u> 808,08 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,79 € <u>Folgejahre:</u> 372,06 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,79 € <u>Folgejahre:</u> 372,06 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.831,39 € <u>Folgejahre:</u> 1.180,14 €	-	3.200,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10.031,39 € <u>Folgejahre:</u> 1.180,14 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für	12.432,81 €	-	7.100,00 €	19.532,81 €
+ Cyclophosphamid		1.112,94 €	-	1.800,00 €	2.912,94 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+ Dexamethason	eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	558,09 €	-	-	558,09 €
= Gesamtkosten		14.103,84 €	-	8.900,00 €	23.003,84 €

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Für die intravenöse Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 22 Gaben insgesamt 66 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 22 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.790,99 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 457,39 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 128.267,92 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.794,68 €.

Für die Subkutane Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 22 Gaben insgesamt 22 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 13 DFL (Wirkstärke 1.800 mg). Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.695,49 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 125.300,78 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 74.041,37 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 40 Gaben zu je 2,483 mg über 9 Zyklen werden 40 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 6.829,29 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,19 mg notwendig (9 mg/m² KOF x 1,91 m²). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg

entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 49,98 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 349,86 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Prednison

Prednison wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 114,6 mg notwendig ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 6 TAB zu je 20 mg entnommen werden. Prednison steht in Packungen zu je 100 TAB zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 4.320 mg werden insgesamt 3 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 24,85 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 74,55 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen für Daratumumab intravenös 2.200,00 € im ersten Behandlungsjahr und 1.300,00 € in allen Folgejahren an. Für die Zubereitung von Bortezomib fallen für 40 Gaben über 9 Zyklen 4.000,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab 128.267,92 € im ersten Behandlungsjahr und 75.794,68 € in allen Folgejahren.

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab 125.300,78 € im ersten Behandlungsjahr und 74.041,37 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung betragen die Arzneimittelkosten demnach pro Patient 132.554,48 € bis 135.521,62 € im ersten Behandlungsjahr und 74.216,48 € bis 75.969,79 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab in Höhe von 141.721,62 € im ersten Behandlungsjahr und 77.269,79 € in allen Folgejahren.

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab in Höhe von 136.554,48 € im ersten Behandlungsjahr und 74.216,48 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich GKV-Gesamtkosten in der Höhe von 136.554,48 € bis 141.721,62 € im ersten Behandlungsjahr und 74.216,48 € bis 77.269,79 € in allen Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Für die intravenöse Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 69 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 23 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.790,99 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 457,39 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 134.098,28 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.794,68 €.

Für die subkutane Anwendung: Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 23 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 13 DFL (Wirkstärke 1.800 mg). Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.695,49 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 130.996,27 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 74.041,37 €.

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 62,16 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 808,08 €. 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 186,03 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 372,06 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen für Daratumumab intravenös 2.300,00 € im ersten Behandlungsjahr und 1.300,00 € in allen Folgejahren an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab 134.098,28 € im ersten Behandlungsjahr und 75.794,68 € in allen Folgejahren.

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab 130.996,27 € im ersten Behandlungsjahr und 74.041,37 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung betragen die Arzneimittelkosten demnach pro Patient 130.996,27 € bis 134.098,28 € im ersten Behandlungsjahr und 74.041,37 € bis 75.794,68 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich **bei rein intravenöser Applikation** von Daratumumab GKV-Gesamtkosten in Höhe von 136.398,28 € im ersten Behandlungsjahr und 77.094,68 € in allen Folgejahren.

Daraus ergeben sich **bei rein subkutaner Applikation** von Daratumumab GKV-Gesamtkosten in Höhe von 130.996,27 € im ersten Behandlungsjahr und 74.041,37 € in allen Folgejahren.

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich GKV-Gesamtkosten in der Höhe von 132.176,41 € bis 137.578,42 € im ersten Behandlungsjahr und 75.221,51 € bis 78.274,82 € in allen Folgejahren.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 52 Gaben zu je 2,483 mg werden 52 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten für 9 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 8.930,61 €.

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,19 mg notwendig (9 mg/m² KOF x 1,91 m²). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 49,98 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 349,86 € für insgesamt 9 Zyklen.

Prednison

Prednison wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 114,6 mg notwendig (60 mg/m² KOF x 1,91 m²). Diese Menge kann aus 6 TAB zu je 20 mg entnommen werden. Prednison steht in Packungen zu je 100 TAB zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 4.320 mg werden insgesamt 3 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 24,85 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 74,55 € für insgesamt 9 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen für Bortezomib 5.200,00 € über 9 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 9.355,02 € über 9 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 14.555,02 € über 9 Zyklen.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

Thalidomid wird in einer Dosierung 200 mg p.o. pro Tag verabreicht. Ein Zyklus dauert 42 Tage und es gibt 9 Zyklen im ersten Behandlungsjahr. Das ergeben sich insgesamt 378 Behandlungstage. Daraus folgt ein Verbrauch von 75.600 mg. Thalidomid steht in einer Packung mit 28 HKP in der Wirkstärke 50 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 478,97 € und enthält 1.400 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 75.600 mg werden 54 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 24.906,44 € über 9 Zyklen.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG p.o. pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,7 kg erfolgt eine Dosierung von 19,425 mg. Hierzu werden 10 FTA zu je 2 mg verbraucht. Durch die insgesamt 9 Zyklen im ersten Behandlungsjahr ergeben sich 36 Behandlungstage. Daraus folgt über 9 Zyklen eine Gesamtmenge von 720 mg. Melphalan steht in einer Packung mit 50 FTA in der Wirkstärke 2 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 49,98 € und enthält 100 mg Wirkstoff. Es werden somit 8 Packungen benötigt. Daraus folgen über 9 Zyklen Kosten für die GKV in Höhe von 399,84 €.

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oral pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,7 kg erfolgt eine Dosierung von 155,4 mg. Hierzu werden 8 TAB zu je 20 mg verbraucht. Über 9 Zyklen gibt es 36 Behandlungstage. Daraus folgt eine Gesamtmenge von 5.760 mg Wirkstoff. Prednison steht in einer Packung mit 100 TAB in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 24,85 € und enthält 2.000 mg Wirkstoff. Es werden somit 3 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV in Höhe von 74,55 € über 9 Zyklen.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 25.380,83 € pro Jahr.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 HKP zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 62,16 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 808,08 €. 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 186,03 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 372,06 €.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 1.180,14 € pro Jahr.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,483 mg werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten für 8 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 5.603,52 €.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg eingenommen. Eine Arzneimittelpackung mit 21 HKP zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 62,16 € an. Bei 259 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 6.475 mg. In den Folgejahren werden bei 273 Gaben somit 6.825 mg verbraucht. Dafür werden pro Jahr 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 808,08 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.400 mg Dexamethason im ersten Behandlungsjahr werden 2 Packungen Dexamethason TAD® 20 mg (50 Stück) und 1 Packung Dexamethason TAD® 40 mg (50 Stück) benötigt. In den Folgejahren werden für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason 2 Packungen Dexamethason TAD® 40 mg (50 Stück) benötigt. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD® mit 50 TAB zu je 20 mg enthält insgesamt

1.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,88 € an. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,03 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für das erste Behandlungsjahr auf 419,79 € und auf 372,06 € für alle Folgejahre.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen für Bortezomib 3.200,00 € über 8 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 6.831,39 € im ersten Behandlungsjahr und 1.180,14 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 10.031,39 € im ersten Behandlungsjahr und 1.180,14 € in allen Folgejahren.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 71 Gaben zu je 2,483 mg werden 71 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten für Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 12.432,81 €.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist in den Wirkstärken 500, 1000 und 2000 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 18 Behandlungstagen zu je 1.710 mg werden 18 DFL Cyclophosphamid verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2000 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 64,73 € an. Die Kosten für Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 1.112,94 €.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 5.640 mg Dexamethason werden 3 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 186,03 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 558,09 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen für Bortezomib 7.100,00 € und für Cyclophosphamid 1.800,00 € pro Jahr an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 14.103,84 €.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 23.003,84 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Ausgehend von ca. 3.447 bis 3.680 Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

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

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegt in der Studie ALCYONE bei 9,1 % in dem Studienarm mit Daratumumab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenzen

In einer Studie zur Patientenpräferenz, an der 282 Patienten mit Multiplem Myelom teilnahmen, war den Patienten eine Verlängerung der Lebenserwartung und der Wirksamkeit der Behandlung besonders wichtig (12). Eine Erstlinientherapie von nicht geeigneten Patienten mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison entspricht der Patientenpräferenz, da es durch die Therapiekombination mit Daratumumab im gesamten Anwendungsgebiet zu einer zusätzlichen Verlängerung des OS (Finaler Datenschnitt: HR = 0,65; 95 %-KI: [0,53; 0,80]; $p < 0,0001$, siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1) und des PFS kommt (Finaler Datenschnitt: HR = 0,43; 95 %-KI: [0,36; 0,52]; $p < 0,0001$, siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2) im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 15.11.2023. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms. Stand: 20. Mai 2021. 2021 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4851/2021-05-20_AM-RL-VI_Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason_Multiples-Myelom_BAnz.pdf.*
2. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Februar 2023. 2023.*
3. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023. 2023.*
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2021. 2021.*
5. Bristol-Myers Squibb Pharma E. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2023. 2023.*
6. Celgene Europe BV. *Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand: April 2021. 2021.*
7. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppe 2021. 2021 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html?view=main>.*
8. Lauer-Fischer GmbH. *Online 4.0, Stand November 2023 [15.11.2023]. 2023 [abgerufen am: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.*
9. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020. 2020 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.*

10. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung. Stand: 01. März 2022.* 2022 [abgerufen am: 22.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf.
11. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie).* Stand: 15. Dezember 2022. 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
12. Mühlbacher AC, Lincke HJ, Nübling M. *Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment.* Psychosoc Med. 2008;5:Doc10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformationen von Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2023) und Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (Stand: Februar 2023) (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 rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
- in Kombination mit 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 3-19: 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 3-20: 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 3-21: 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 und 2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3 und 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 3-22: 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 3-23 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 3-23: 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	ständig 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	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Woche 1, Tag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Infusion in Woche 2 (16 mg/kg) ^b	500 ml	50 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Anschließende Infusionen (ab Woche 3, 16 mg/kg) ^c	500 ml	100 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
<p>a: Eine schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur vorgenommen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter.</p>				

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR)

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen 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 3-23:). 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, Lungenödem und okulare Nebenwirkungen (einschließlich chorioidaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom). 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 und verschwommenes Sehen (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. Im Falle eines Auftretens von okularen Symptomen ist die Darzalex[®]-Infusion zu unterbrechen und vor der Fortführung der Darzalex[®]-Behandlung eine sofortige augenärztliche Untersuchung durchzuführen (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 IgG1 κ -Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet. Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgG κ -Myelomprotein beeinflussen.

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

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420, siehe Abschnitt 2 der Fachinformation). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll die Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.
- 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 3-24: 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 3-25: 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 3-26: 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 3-27: 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 IgG1 κ -Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

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

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

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

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

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.
- Ungeöffnete Durchstechflasche: Die Durchstechflasche mit Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung aus der gekühlten Lagerung (2 °C - 8 °C) nehmen und Raumtemperatur (≤ 30 °C) annehmen lassen. 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.

- Vorbereitete Spritze: 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 24 Stunden gekühlt aufzubewahren, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei 15 °C - 25 °C und Raumlicht (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation). Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll die Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.
- 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 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 ABO/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 3-28: 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 3-29: 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 den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation (Stand: Februar 2023 bzw. Juni 2023) (1, 2), dem European Public Assessment Report (Stand: 22. März 2023) (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 3.4.5 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 N.V. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Februar 2023.* 2023.
2. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023.* 2023.
3. Janssen-Cilag International NV. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 22. März 2023.* 2023.
4. Janssen-Cilag International N.V. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 9.1. Document No.: EDMS-RIM-613035, 1.0. Stand: 11. 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 3-30 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 3-30 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 3-30: 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
	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 3-30, 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 3-30 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.