

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 3 A

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom

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

Stand: 15.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapienkosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	107

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	108
3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	111

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: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2012 bis 2022.....	26
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD 10 C90) für die Jahre 2015 bis 2020 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030	30
Tabelle 3-7: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.4.....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	72
Tabelle 3-16: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	87
Tabelle 3-17: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	87
Tabelle 3-18: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	88
Tabelle 3-19: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	89
Tabelle 3-20: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	89
Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	90

Tabelle 3-23: Dosierungsschema für DARZALEX als Monotherapie bei Schwelendem Multiplen Myelom (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	91
Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a	91
Tabelle 3-23: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	102
Tabelle 3-24: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	103
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	106
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Einwohner).....	24
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021).....	24
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021 je 100.000 Einwohner)	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Anämie
Abs.	Absatz
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
AMM	Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
B	Knochenbeteiligung
BMS	Bristol-Myers Squibb
bzw.	beziehungsweise
C	Hyperkalzämie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTIS	Clinical Trials Information System
C90.00	Multiples Myelom
DFL	Durchstechflasche
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication (Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe)
dl	Deziliter
DRG	Diagnosis Related Groups (Fallpauschalen)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
DTT	Dithiothreitol
D-VRd	Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
eff.	effektiv
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (in der Europäischen Union festgelegten Stichtage)

Abkürzung	Bedeutung
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Gesetzliche Krankenversicherung-Spitzenverband
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	Hereditäre Fructoseintoleranz
HKP	Hartkapsel
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
IFE	Immunfixations-Assay
IMWG	International Myeloma Working Group
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
ISS	International Staging System (Internationales Staging System)
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
Li	Freie Leichtketten
LPI	Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (last patient in)
M	Fokale Läsionen im MRT
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
m ²	Quadratmeter
mAb	Monoclonal antibody (Monoklonaler Antikörper)
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min	Minute
MM	Multiples Myelom
ml	Milliliter
μmol	Mikromol
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Normgröße
NCT	National Clinical Trial
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post authorisation efficacy study
p.o.	Per oral
PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
R	Niereninsuffizienz
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan (Risiko-Management-Plan)
S	Knochenmarkinfiltration
s.	siehe
SAS	statistisches Analysesystem (Statistical Analysis System)
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
TAB	Tablette

Abkürzung	Bedeutung
TAD	Tierarzneidienst
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
Vergl.	Vergleiche
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
VTd	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet *Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind* wurde durch den G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (DVMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

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).

Nicht zutreffend.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit dem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab vom 16.05.2024 (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) wurde für das Anwendungsgebiet *Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*, die folgende zVT festgelegt (1):

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

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).

Da dieses Anwendungsgebiet und das der gegenständlichen Nutzenbewertung identisch sind, folgt Johnson & Johnson der Festlegung des G-BA zur zVT, ergänzt um die Kombination Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle wurde der Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) (1) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Beschluss vom: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-1020/2024-05-16_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-1014.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Multiple Myelom – eine systemische Erkrankung

Das Multiple Myelom (MM) 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.

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

Das klinische Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms

Die klinische Manifestation des Multiplen Myeloms ist sehr heterogen und abhängig von dem Stadium der Erkrankung sowie von Vorerkrankungen des Patienten. Häufig erschweren unspezifische Symptome eine frühzeitige Diagnose. Die Symptome spiegeln dabei das Krankheitsgeschehen verzögert wider und auch ein Therapieansprechen oder eine Krankheitsprogression können nicht allein durch die Symptome charakterisiert werden. Der Verlauf der Krankheit sowie die Aktivität des Myeloms können genauso wie das Ansprechen auf eine Therapie sehr gut über verschiedene Laborparameter charakterisiert werden, einschließlich sehr sensibler Methoden zum Nachweis von Myelomzellen oder deren veränderter DNA in Blut oder Knochenmark (2-4).

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

Myelomzellen stören die Hämatopoiese

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

Hämatopoeze. In der Folge kommt es zur Leukopenie und so zu einer Schwächung der Immunabwehr (5), einer Erythrozytopenie und damit zur Anämie mit Schwäche, Ermüdung und Blässe und zur Thrombozytopenie mit Blutungsneigung (6).

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 (7).

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 monoklonale Proteine (M-Proteine) 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 (8-10). Bei einer sehr starken Ausprägung dieser Ablagerungen wird die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) als eigenständiges Krankheitsbild mit schlechter Prognose vom Multiplen Myelom abgegrenzt (11).

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 (12). 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 (12). 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 (13). Kompressionen der Spinalnerven können mit sensorischen und motorischen Neuropathien

einhergehen (6, 14). Bei einer Beeinträchtigung des Spinalkanals und des Rückenmarks kann es zu schwerwiegenden Behinderungen, einschließlich einer Querschnittslähmung oder einer Inkontinenz, kommen (15).

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 (16, 17).

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 harpflichtige Stoffe im Blut an, und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nimmt ab. Gleichzeitig treten Anteile des M-Proteins in den Harn über und können einen schaumigen Urin als weiteres Symptom hervorrufen (18).

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 (19). Ablagerungen von M-Proteinen an Nervengewebe können Neuropathien auslösen (20).

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.

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms erfolgt gemäß der deutschen Onkopedia-Leitlinie 2024 (12) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (13). Der Beginn einer Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der SLiM-CRAB Kriterien erfüllt ist, siehe Tabelle 3-1.

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 ≥2,0 mg/dl (>173 µmol/l) oder GFR <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin <10,0 g/l (<6,21 mmol/l) oder ≥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: A: Anämie; B: Knochenbeteiligung; C: Hyperkalzämie; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; l: Liter; Li: Freie Leichtketten; M: Fokale Läsionen im MRT; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter ; µmol: Mikromol; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomografie; R: Niereninsuffizienz; S: Knochenmarkinfiltration.	
Quellen: Onkopedia-Leitlinie 2024 und IMWG 2014 (12, 13).	

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 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**≥Sixty percent ($\geq 60\%$)), 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 Multiplen Myelom von verschiedenen Faktoren abhängig wie den zytogenetischen Faktoren, dem Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten (21, 22). 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 3 prognostische Stadien (12, 23-27).

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 (12). 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: International Staging System (Internationales Staging System); l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS.
Quelle: (12)

Therapieziele

Das Ziel der Therapie ist bei symptomatischen Patienten das möglichst schnelle Erreichen eines Zustands ohne krankheitsbedingte Symptomatik und das Aufrechthalten dieses Zustands in Form einer Langzeitremission. Er wird klinisch durch ein tiefes Ansprechen abgebildet. Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung, und es tritt keine klinische Symptomatik auf. Dies entspricht einer funktionellen Heilung, was unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis darstellt. Das Erreichen eines klinischen kompletten Ansprechens (complete response, CR), bzw. das Erreichen eines bestätigten CR, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert, erst recht, wenn zusätzlich die minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) möglichst gering ausfällt (25).

Moderne Kombinationstherapien ermöglichen in der Erstlinientherapie ein progressionsfreies Überleben von mehreren Jahren, eine Chronifizierung der Erkrankung und Langzeitremissionen (25, 28, 29). 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 der MRD. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der MRD-Negativität und dem progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zum Progress sowie zum Gesamtüberleben gezeigt werden (17, 19, 20, 30-32). Das einmalige Erreichen einer MRD-Negativität zu einem beliebigen Zeitpunkt erlaubt noch keine verlässliche Aussage zum Zustand des Patienten. Bei einigen Patienten, die eine MRD-Negativität erreichen, kann es zu einem Rückfall kommen. Aus diesem Grund hat die Dauer der MRD-Negativität, also eine langanhaltende MRD-Negativität, einen hohen prognostischen Stellenwert (33, 34) und ist ein vielversprechender Indikator für eine Langzeitremission (35).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu betrachtende Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind.

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 (36-38). 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 ASZT-geeigneten als auch ASZT-ungeeigneten Patienten einen großen therapeutischen Fortschritt bringen. In allen randomisierten, kontrollierten Studien haben die Auswertungen der Langzeitdaten den Vorteil des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) der Kombination mit Daratumumab bestätigt. 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 (37-40).

Das Erreichen eines MRD-negativen tiefen Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (41-43), weshalb in den letzten Jahren der Zustand eines tiefen und anhaltenden Ansprechens als erste Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert wurde (44). Auch in der S3-Leitlinie wird das Erreichen eines klinischen CR sowie MRD-Negativität als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist (25). In der Literatur werden verschiedene Heilung-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die Remission in SMM- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert (37-40). 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 sind das Ansprechen und eine anhaltende MRD-Negativität ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter (25, 45).

Bislang werden im Behandlungsalltag vereinzelt Patienten als klinisch geheilt eingestuft (44). Mit der stetigen Weiterentwicklung der Therapielandschaft wird diskutiert, ob zukünftig ein größerer Anteil an Patienten mit Multiplen Myelom als geheilt betrachtet werden kann (36). Es besteht ein Bedarf an kurativen Therapieansätzen im Multiplen Myelom.

In der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die nicht für eine ASZT geeignet sind, ist es entscheidend, eine nachhaltig wirksame Therapie so früh wie möglich einzusetzen, sodass eine tiefe und anhaltende Remission erreicht wird, und dadurch das Fortschreiten der Krankheit verzögert und das Überleben bei einem guten Sicherheitsprofil verlängert wird (46).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Vierfachkombination Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Durch die Gabe der Vierfachkombination Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wird das leitlinienkonforme Therapieziel eines langanhaltenden und tiefen Ansprechens ohne nachweisbare Zeichen der Erkrankung angestrebt. Indem 4 Wirkmechanismen eingesetzt werden, soll die Heterogenität der Klone sowie die Tumorzellen unter die Nachweisgrenze reduziert werden. D-VRd ermöglicht so vielen Patienten diesen Zustand, ausgedrückt durch eine MRD-Negativität bei mindestens vollständigem Ansprechen, zu erreichen. Ein Großteil dieser Patienten kann die tiefe Remission und anhaltende MRD-Negativität über 3 Jahre aufrecht halten. Patienten in einer kompletten Remission sind frei von myelomspezifischen Symptomen. Der anhaltende Zustand der Abwesenheit krankheitsspezifischer Symptome kann als funktionelle Heilung bezeichnet werden, was unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis darstellt.

Die Aufrechterhaltung der MRD-Negativität geht mit einer besseren Kontrolle der patientenberichteten Symptomatik, unerwünschter Ereignisse und allgemein einer verbesserten Steuerung der Erkrankung einher. Die nachhaltige Wirksamkeit der Kombination D-VRd verzögert konsequenterweise den Progress, die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie und verlängert das Gesamtüberleben.

D-VRd kann durch das Erreichen eines tiefen Ansprechens und einer anhaltenden MRD-Negativität den Bedarf nach einer anhaltend wirksamen Therapie bei einem gutem Sicherheitsprofil decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms

(ICD-10 C90) werden daher die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellten Inzidenz- und Prävalenzschätzungen angeführt.

Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der aktuellen, im Jahr 2023 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2019/2020 basiert (1). Weiterhin ermöglicht das ZfKD zum Zeitpunkt der Zulassung von Daratumumab im neuen Anwendungsgebiet am 04.04.2025 eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre zwischen 2004 und 2019 bzw. zwischen 2004 bis 2022. Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (International Classification of Diseases, ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden.

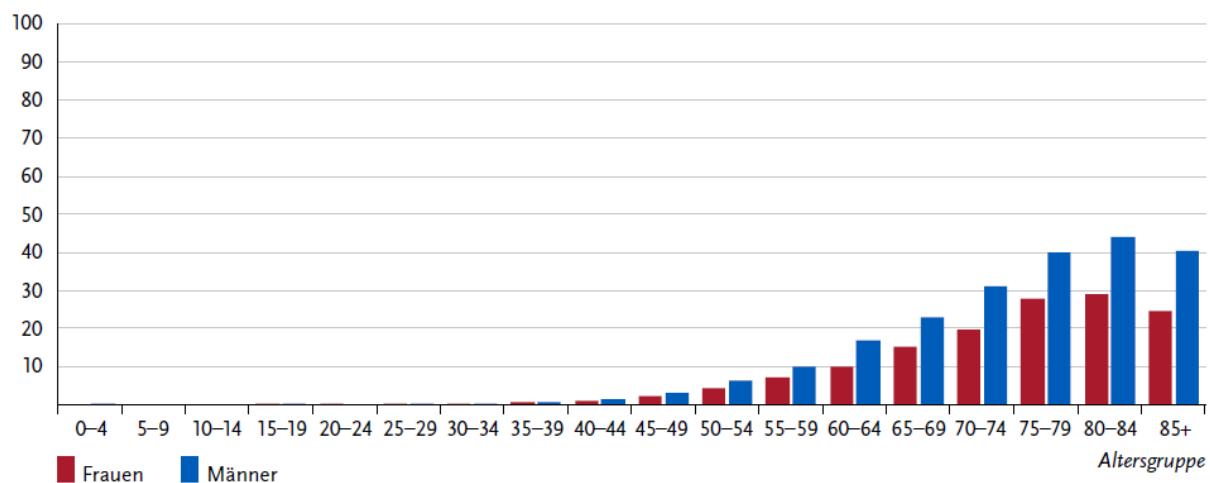
Die Angaben zum „Multiplen Myelom“ erfolgen in der Datenbank des ZfKD auf Basis der Oberdiagnose mit der ICD-10 Codierung C90 ohne eine Aufteilung in weitere relevante Unterdiagnosen. Die ICD-10 Codierung C90 seinerseits umfasst jedoch neben dem Multiplen Myelom (C90.0) weiterhin die Plasmazellenleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) sowie das Solitäre Plasmozytom (C90.3). Dabei stellt die weitaus größte Anzahl an der Diagnosegruppe C90 das Multiple Myelom mit der ICD-10 Codierung C90.0 dar. Da zur Bestimmung der spezifischen Prävalenzen und Inzidenzen der ICD-10 Codierung C90.0 nur eine unzureichende Informationsgrundlage hinsichtlich der Anteile an der Oberdiagnose C90 identifiziert wurde, werden für die folgende Darstellung und Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms die Daten des RKI aus der ZfKD-Datenbank unverändert herangezogen. Da die Anzahl der Patienten mit einem Multiplen Myelom (C90.0) nur geringfügig von der durch die Oberdiagnose C90 erfassten Patientenanzahl abweicht, stellt dieses Vorgehen eine adäquate Ableitung der relevanten Patientenpopulation sicher.

Vorbetrachtung des Multiplen Myeloms

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

Das Multiple Myelom tritt de novo 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 Quelle: (1)

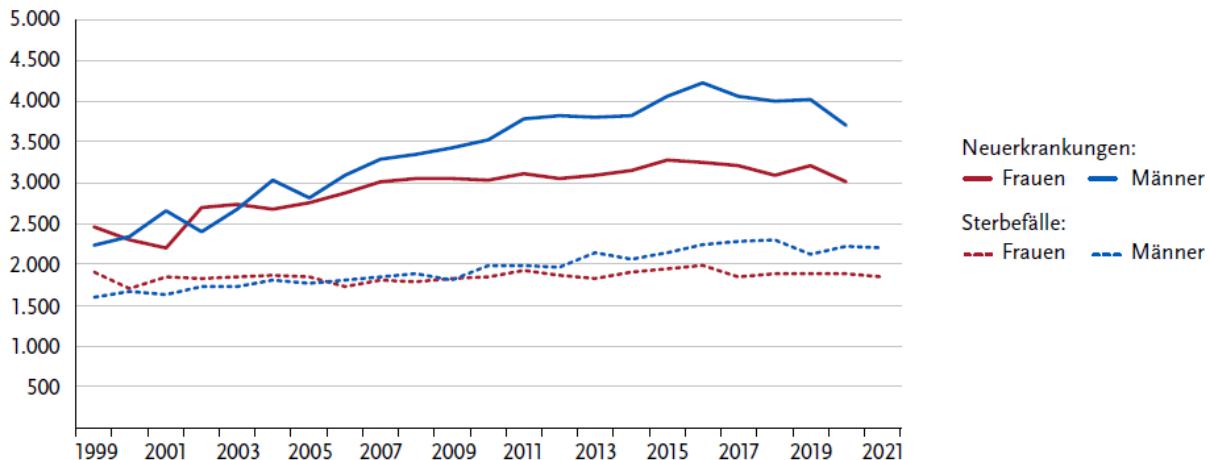
Abbildung 3-1. Im Jahr 2020 liegt das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (1).



Quelle: (1)

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Einwohner)

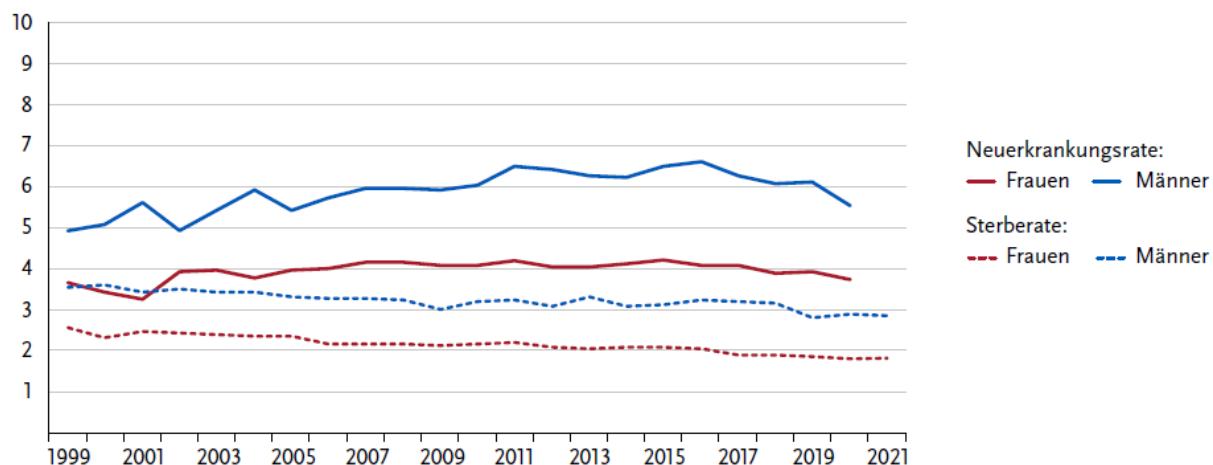
Für das Berichtsjahr 2020 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.700 und bei Frauen 3.010 (1). Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021)



Quelle: (1)

Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021)

Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig Abbildung 3-3.



Quelle: (1)

Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021 je 100.000 Einwohner)

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Basierend auf einer Datenbankabfrage des ZfKD für die Jahre 2012 bis 2022 und den Inzidenzzahlen für das Jahr 2020 aus dem aktuellen RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ ist festzustellen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Multiplen Myelom über den gesamten Betrachtungszeitraum tendenziell leicht rückläufig bis stagnierend ist und in der Gesamtschau mehr Männer als Frauen von dieser hämatologischen Neoplasie betroffen sind. Für das Berichtsjahr 2022 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 2.728 und für Männer 3.786, was einer gegenüber dem Vorjahr gesunkenen Gesamtzahl von 6.514 Neuerkrankungen entspricht (Tabelle 3-3) (1, 47).

Tabelle 3-3: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2012 bis 2022

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz, Fallzahlen^a											
Männer	3.848	3.827	3.861	4.101	4.301	4.284	4.104	4.183	4.123	4.174	3.786
Frauen	3.095	3.101	3.180	3.334	3.307	3.374	3.173	3.331	3.330	3.171	2.728
Gesamt	6.943	6.928	7.041	7.435	7.608	7.658	7.277	7.514	7.453	7.345	6.514
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner											
Männer	7,5	7,5	7,7	8,0	7,9	8,1	7,6	7,9	7,9	7,5	6,4
Frauen	9,8	9,7	9,7	10,2	10,6	10,5	10,0	10,2	10,0	10,2	9,2
Gesamt	8,7	8,6	8,7	9,1	9,3	9,3	8,8	9,1	9,0	8,9	7,8

a: Die Inzidenzen unterscheiden sich zwischen der ZfKD-Datenbankabfrage und des Berichts „Krebs in Deutschland“ für 2019/2020 aufgrund des Abrufdatums. Es werden die Inzidenzen gemäß ZfKD-Datenbankabfrage aufgrund der aktuelleren Datengrundlage verwendet.

Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.

Quellen: Datenbankabfrage ZfKD vom 23.01.2025 – Inzidenz; Fallzahl (47) bzw. Rohe Rate (48) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2012-2022; RKI Krebs in Deutschland 2019/2020 (1)

Insgesamt sind über die vergangenen zehn 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. Im Durchschnitt der Jahre 2012 bis 2022 sank die Zahl der Neuerkrankungen jährlich um -0,59 %, bzw. um -2,36 % in den Jahren 2017 bis 2022 was einer nahezu stabilen Entwicklung mit einem minimalen Rückgang entspricht (49). Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen können jedoch keine plausiblen Gründe hergeleitet werden.

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Zur Darstellung der Prävalenz wurde die 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 aus der ZfKD-Datenbank und dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ 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 erstmalig erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2020 beläuft sich die Anzahl der innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmalig Erkrankten auf 12.700 Männer und 9.900 Frauen, sodass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 22.600 beträgt (Tabelle 3-4) (1).

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD 10 C90) für die Jahre 2015 bis 2020 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020 (RKI)
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383	12.700
Frauen	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529	9.900
Gesamt	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912	22.600
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	29,5	30,3	30,3	30,5	30,2	
Frauen	23,7	23,5	23,6	23,4	22,6	
Gesamt	26,6	26,9	26,9	26,9	26,3	

Abkürzungen: ICD: International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten); RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.
Quellen: Datenbankabfrage ZfKD vom 23.01.2025 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (50) bzw. Rohe Rate (51) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019; RKI Krebs in Deutschland 2019/2020 (1)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab (Darzalex®)	3.735 bis 4.134	3.283 bis 3.633 ^a

a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 74,5 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2025 (52) und einer Gesamtbevölkerung von 84,8 Millionen im Jahr 2025 (53) 87,88%.

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnungen 2025 (49)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen 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 (54-56). Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation wird der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (2023-12-01-D-1014) herangezogen und auf das Jahr 2025 hochgerechnet (56).

G-BA-Beschluss

Der Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (2023-12-01-D-1014) legt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für 2023 auf 3.450 bis 3680 Patienten fest (57). Aus den dem G-BA-Beschluss zugrunde liegenden Angaben des Herstellerdossiers (58) ergibt sich die Anzahl der gesamten Zielpopulation, die sich bei einem GKV-Anteil von 87,98 % für das Jahr 2023 auf 3.918 bis 4.183 belief (58).

Jährliche Wachstumsrate der Inzidenz

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate auf Basis der 1-Jahres-Inzidenz herangezogen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zur Bestimmung der aktuellen jährlichen Wachstumsrate der Inzidenz werden die berichteten Neuerkrankungen der Jahre 2012 bis 2022 verwendet. Somit ergibt sich eine durchschnittliche jährliche Minderungsrate von -0,59 % (10-Jahres-Intervall) bzw. von -2,36 % (5-Jahres-Intervall) (siehe Abschnitt 3.2.3).

Bestimmung der Zielpopulation für 2025

Zur Bestimmung der Zielpopulation für 2025 wird die jährliche Wachstumsrate auf Basis der 1Jahres-Inzidenz der Jahre 2012 bis 2022 (für die Obergrenze) bzw. die jährliche Wachstumsrate der Jahre 2017 bis 2022 (für die Untergrenze) auf die dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (2023-12-01-D-1014) zugrundeliegende Zielpopulation angewendet. Da die Zahlen aus dem Dossier für das Jahr 2023 berechnet wurden (58), werden die Zahlen auf das Jahr 2025 hochgerechnet:

$$3.918 \times (1-0,0236)^2 = 3735 \text{ bis}$$

$$4.183 \times (1-0,0059)^2 = 4134$$

Für das Jahr 2025 beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 3.735 bis 4.134 Patienten.

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2025

Zur Berechnung der gesamten Zielpopulation wurde der vorausberechnete Bevölkerungsstand in Deutschland bei moderater Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2025 herangezogen. Nach dieser Vorausrechnung leben 84.756.900 Menschen 2025 in Deutschland (53). Die absolute Anzahl an GKV-Versicherten betrug im Februar 2025 74.486.048 Versicherte (52). Demnach liegt der Anteil an GKV-Versicherten bei 87,88 % und die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt insgesamt 3.283 bis 3.633 Patienten.

Einordnung der Patientenzahlen

Die im vorliegenden Dossier gemachten Angaben zu Patientenzahlen sind kongruent mit Angaben in früheren Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet. So stimmt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulationen mit den Angaben aus dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (2021-10-01-D-736) sowie von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (2023-12-01-D-1014) überein.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten

sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030

Zur Prognose der Inzidenz der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre wird die für 2025 hergeleitete Größe der Zielpopulation herangezogen und fortgeführt. Da es sich in dem vorliegenden Anwendungsgebiet um Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom handelt, werden zur Fortführung Zielpopulation die im vorangegangenen Kapitel ermittelten Veränderungsraten der Inzidenz herangezogen.

Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030

	2025 ^a	2026 ^b	2027 ^b	2028 ^b	2029 ^b	2030 ^b
Zielpopulation Untergrenze	3.735	3.647	3.561	3.477	3.395	3.314
Zielpopulation Obergrenze	4.134	4.110	4.085	4.061	4.037	4.014
GKV-Zielpopulation Untergrenze^c	3.283	3.205	3.129	3.055	2.983	2.913
GKV-Zielpopulation Obergrenze^c	3.633	3.612	3.590	3.569	3.548	3.527

a: Hochrechnung gemäß Abschnitt 3.2.4.
 b: Fortführung der Patientenzahl gemäß Wachstumsrate für Ober- und Untergrenze aus Abschnitt 3.2.3.
 c: Für die 5-Jahres-Prognose wird der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung aus 2025 als Konstante verwendet.
 Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
 Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnung 2025 (49).

Die auf Basis der Minderungsraten von -2,36 % und -0,59 % ermittelte Spanne der Inzidenz für die GKV-Zielpopulation für das aktuelle Jahr 2025 liegt bei 3.283 bis 3.633 Neuerkrankungen. Werden die Werte bis ins Jahr 2030 fortgeschrieben, resultiert daraus für 2030 eine Spanne von 2.913 bis 3.527 Neuerkrankungen (Tabelle 3-6).

Grundsätzlich bestehen bei der Herleitung einer Steigerungs- bzw. Minderungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können. In der vorliegenden Berechnung ergeben sich vor allem Unsicherheiten aufgrund jährlicher Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in Anpassungen der RKI-Zahlen niederschlagen (vergl. (47) und (1)).

Tabelle 3-7: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.4

Wachstumsraten basierend auf 1-Jahres-Inzidenz	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> Angaben zur Inzidenz beruhen auf den Daten des ZfKD Schätzung, keine Zählung Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen Datenstand aus dem Jahr 2022 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis zum Jahr 2030	Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich <ul style="list-style-type: none"> Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können Grund für den Rückgang der Inzidenz-Fallzahlen in den Jahren 2019-2022 unbekannt
Abkürzungen: ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsbereichs, 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab (Darzalex®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.283 bis 3.633

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Daratumumab wurde in Abschnitt 3.2.4 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und des Abschnitts 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 für die 1-Jahres-Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2030 wird ausgehend von der vom RKI gemachten Prognose für das Jahr 2022, abrufbar über die ZfKD-Datenbankabfrage, berechnet. Zur Quantifizierung der Zielpopulation wurde der Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (2023-12-01-D-1014) herangezogen. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 2019/2020. 14. Ausgabe.* 2023 [abgerufen am: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
2. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma.* Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007;21:1231-1246.
3. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma.* Expert Rev Hematol. 2014;7(1):113-125.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung.* Stand: Juli 2025. 2025.
5. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders.* Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18(4):673-688.
6. 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.* J Clin Oncol. 2014;32(6):587-600.
7. Sternlicht H, Glezman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options.* Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1779-1788.
8. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) – Amyloidose).* Stand: November 2022. 2022 [abgerufen am 10.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amylidose-leichtketten-al-amylidose/@/guideline/html/index.html>.
9. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group.* J Clin Oncol. 2010;28(33).
10. 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.
11. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma.* Int J Cardiol. 2016;203:305-306.
12. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom.* Stand: Oktober 2024.: 2024 [abgerufen am: 10.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@/guideline/html/index.html>.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-548.
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma.* J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia. 2006;20(9):1467-1473.

16. 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.
17. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordón L, Cedena MT, Puig N, et al. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials*. J Clin Oncol. 2017;35(25):2900-2910.
18. 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.
19. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258–268.
20. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, Landgren O. *Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside*. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(5):286-295.
21. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *Multiple Myeloma. II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients*. JAMA. 1964;189:758-762.
22. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances*. Am J Hematol. 2016;91(1):90-100.
23. 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*. Lancet. 2010;376(9758):2075-2085.
24. 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.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Langversion 1.0. 2022 [abgerufen am: 14.03.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf*.
26. 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.
27. 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*. J Clin Oncol. 2013;31(4):448-455.
28. 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*. Eur J Haematol. 2012;89(1):16-27.
29. 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.
30. 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(22):5412-5417.
31. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wäsch 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;32(8):1697-1712.
32. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, Puig N. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma.* Blood. 2014;123(20):3073-3079.
33. Paiva B, Manrique I, Dimopoulos MA, Gay F, Min C-K, Zweegman S, et al. *MRD dynamics during maintenance for improved prognostication of 1280 patients with myeloma in the TOURMALINE-MM3 and -MM4 trials.* Blood. 2022;141(6):579-591.
34. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, et al. *Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE.* Blood. 2022;139(4):492-501.
35. Chen LY, Thibaud S, Bodnar S, Chari A, Richter J, Cho HJ, et al. *MRD-negative duration following latest line of therapy predicts long-term PFS in real-world patients with multiple myeloma.* Blood Adv. 2025;9(1):176-179.
36. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leypoldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma.* Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-699.
37. Goldschmidt H. *Multiples Myelom – bald heilbar?* Der Internist. 2021;62(5):562-570.
38. Mateos MV, Nooka AK, Larson SM. *Moving Toward a Cure for Myeloma.* Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-12.
39. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Programm.* 2023.
40. Universitätsklinikum Freiburg. *14th Multiple Myeloma Meeting 2023: Is cure possible in MM?* Multiple Myeloma Meeting 2023.
41. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, Heuck C, Bueno OF, Dash AB, et al. *EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma.* Blood. 2024;144(4):359-367.
42. Lehners 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.
43. 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 Oncol. 2017;3(1):28-35.
44. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. *Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible.* Haematologica. 2024;109(8):2420-2435.
45. Landgren O, Kazandjian D. *Modern Myeloma Therapy 1 Sustained Minimal Residual Disease–Negative 5 (Functional) Cure!* Journal of Clinical Oncology. 2022;40(25):2863-2866.
46. Landgren O, Iskander K. *Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes.* J Intern Med. 2017;281:365-382.

47. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2012-2022 2025* [abgerufen am: 23.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
48. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2012-2022. 2025* [abgerufen am: 23.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
49. Johnson & Johnson. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation.* 2025.
50. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2014-2019. 2025* [abgerufen am: 23.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
51. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2014-2019. 2025* [abgerufen am: 23.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
52. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Juni 2025. (Ergebnisse der GKV-Statistik KMI).* Stand: 01. Juli 2025. 2025 [abgerufen am: 15.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juni_2025.pdf.
53. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung.* 2025 [abgerufen am: 05.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#sprg631350>.
54. 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: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RLXII_Daratumumab_BAnz.pdf.
55. 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: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RLXII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.

56. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Beschluss vom: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-1020/2024-05-16_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-1014.pdf.*
57. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Stand: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10498/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_TrG.pdf.*
58. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A. 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. Stand: 30.11.2023. 2023 [abgerufen am: 10.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7207/2023_11_30_Modul3A_Daratumumab.pdf.*

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen. Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren

unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

Tabelle 3-9: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierte m Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in 3- und 4-wöchigen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-6 (Zyklen 1-2, 3-wöchige Zyklen): 1× wöchentlich (3× pro Zyklus) Wochen 7-24 (Zyklen 3-8, 3-wöchige Zyklen) 1× alle 3 Wochen (1× pro Zyklus) Wochen 25-52 (Zyklen 9-15, 4-wöchige Zyklen): 1× alle 4 Wochen (1× pro Zyklus) <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53: 1× alle 4 Wochen (1× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Bortezomib		In 3-wöchigen Zyklen über 8 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. An den Tagen 1, 4, 8, 11 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32
Lenalidomid		Kontinuierlich in 3- und 4-wöchigen Zyklen 25 mg p.o. Wochen 1-24 (Zyklen 1-8, 3-wöchige Zyklen) an den Tagen 1-14 (14× pro Zyklus) Ab Woche 25 (ab Zyklus 9 4-wöchige Zyklen) an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus (21× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273
Dexamethason		Kontinuierlich in 3- und 4-wöchigen Zyklen 20 mg p.o. Wochen 1-24 (Zyklen 1-8, 3-wöchige Zyklen) an den Tagen 1,2,4,5,8,9,11,12 eines jeden Zyklus (8× pro Zyklus) 40 mg p.o. Ab Woche 25 (Ab Zyklus 9, 4-wöchige Zyklen) an den Tagen 1,8,15,22 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
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 4-wöchigen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklus 1-2): 1× wöchentlich (4× pro Zyklus) Woche 9-24 (Zyklus 3-6): 1× alle 2 Wochen (2× pro Zyklus) Woche 25-52 (Zyklus 7-13): 1× alle 4 Wochen (1× pro Zyklus) <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 14+): 1× alle 4 Wochen (1× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Kontinuierlich in 4-wöchentlichen Zyklen 25 mg p.o. 1× täglich an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus (21× pro Zyklus)	273	1	273
Dexamethason		Kontinuierlich in 4-wöchentlichen Zyklen 40 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	52	1	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierte m Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in 6- und 4-wöchigen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-6 (Zyklus 1, 6-wöchige Zyklen): 1× wöchentlich (6× pro Zyklus) Woche 7-54 (Zyklen 2-9, 6-wöchige Zyklen): 1× alle 3 Wochen (2× pro Zyklus) <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 55 (Zyklus 10+, 4-wöchige Zyklen): 1× alle 4 Wochen (1× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		In 6-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. Woche 1-6 (Zyklus 1, 6-wöchiger Zyklus): An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 eines jeden Zyklus (8× pro Zyklus) Woche 7-54 (Zyklen 2-9, 6-wöchige Zyklen): An den Tagen 1, 8, 22, 29 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	40	1	40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Melphalan		In 6-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1× täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	36	1	36
Prednison		In 6-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1× täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	36	1	36
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In 6-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. Zyklus 1-4: 2× wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 eines jeden Zyklus (8× pro Zyklus) Zyklus 5-9: 1× wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	52	1	52
Melphalan		In 6- bzw. 5-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen 9 mg/m ² KOF p.o. 1× täglich an den Tagen 1-4 eines jeden 5- oder 6-wöchigen Zyklus (4× pro Zyklus)	36	1	36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Prednison		In sechs- bzw. 5-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen 60 mg/m ² KOF p.o. 1× täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus 5- oder 6-wöchigen Zyklus (4× pro Zyklus)	36	1	36
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In 3-wöchigen Zyklen über 8 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 1× täglich an den Tagen an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	32	1	32
Lenalidomid		Kontinuierlich in 3- bzw. 4-wöchigen Zyklen 25 mg p.o. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8, 3-wöchige Zyklen): Tagen 1-14 eines jeden Zyklus (14× pro Zyklus) Woche 25-52 (Zyklus 9-15, 4-wöchige Zyklen): 1× täglich an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus (21× pro Zyklus) <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 16+, 4-wöchige Zyklen): 1× täglich an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus (21× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273	1 259 273	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Dexamethason		<p>Kontinuierlich in 3- bzw. 4-wöchigen Zyklen 20 mg p.o.</p> <p><u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-24 (Zyklus 1-8, 3-wöchige Zyklen): 1× täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines jeden Zyklus (8× pro Zyklus)</p> <p>40 mg p.o.</p> <p>Woche 25-52 (Zyklus 9-15, 4-wöchige Zyklen): 40 mg 1× täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)</p> <p><u>Folgejahre:</u> 40 mg p.o.</p> <p>Ab Woche 52 (Zyklus 15+, 4-wöchige Zyklen): 1× täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)</p>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20 mg: 64 40 mg: 28 <u>Folgejahre:</u> 40 mg: 52

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-	In 6-wöchigen Zyklen für maximal 12 Zyklen 200 mg p.o. 1× täglich an den Tagen 1-42 eines jeden Zyklus (42× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 139	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 139
------------	--	---	--	---	--

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Melphalan	transplantation nicht geeignet sind	In 6-wöchigen Zyklen für maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG p.o. 1× täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> 12	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> 12
		In 6-wöchigen Zyklen für maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG p.o. 1× täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> 12	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> 12
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierte m Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in 3-wöchigen Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. 1× täglich an den Tagen an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines jeden Zyklus (4× pro Zyklus)	72	1	72
Cyclophosphamid		Kontinuierlich in 3-wöchigen Zyklen 900 mg/m ² KOF i.v. 1x täglich an den Tag 1 eines jeden Zyklus (1× pro Zyklus)	18	1	18

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in 3-wöchigen Zyklen 40 mg p.o. 1× täglich an den Tagen 1,2,4,5,8,9,11,12 eines jeden Zyklus (8× pro Zyklus)	141	1	141

Abkürzungen: i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p. o.: per oral, s.c.: subkutan.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-9 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen bzw. im Falle von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason auf den Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) vom 07.05.2025 (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, Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt kontinuierlich in einer Dosierung von 1.800 mg subkutan in 3- und 4-wöchigen Zyklen. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklen 1 bis 2, 3-wöchige Zyklen) erfolgen wöchentliche Gaben (6 Zyklen × 1 Gabe = 6 Gaben). In den Wochen 7 bis 24 (Zyklen 3 bis 8, 3-wöchige Zyklen) erfolgt die Gabe 1× alle 3 Wochen (6 Zyklen × 1 Gabe = 6 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklen 9 bis 15) erfolgt die Gabe 1× alle 4 Wochen (7 Zyklen × 1 Gabe = 7 Gaben). Im zweiten Behandlungsjahr, also ab Woche 53 (Zyklus 16+, 4-wöchige Zyklen) erfolgt die Gabe 1× alle 4 Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 19 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (2).

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in 3-wöchigen Zyklen über 8 Zyklen. Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF an den Tagen 1, 4, 8, 11 eines jeden Zyklus verabreicht (8 Zyklen × 4 Gaben = 32 Gaben). Daraus ergeben sich 32 Gaben im ersten Behandlungsjahr.

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt kontinuierlich in 3- und 4-wöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg 1× täglich oral verabreicht. In den Wochen 1 bis 24 (Zyklen 1-8) wird es jeweils an den Tagen 1 bis 14 der sich wiederholenden 3-wöchigen Zyklen gegeben (Erstes Behandlungsjahr: 8 Zyklen × 14 Gaben = 112 Gaben). Ab der 25. Woche wird es jeweils an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 4-wöchigen Zyklen gegeben (Erstes Behandlungsjahr: 7 Zyklen × 21 Gaben = 147 Gaben, Folgejahre: 13 Zyklen × 21 Gaben = 273 Gaben). Im ersten Behandlungsjahr fallen insgesamt 259, in den Folgejahren 273 Behandlungstage an (2).

Dexamethason wird in 3- und 4-wöchigen Zyklen verabreicht. In den Wochen 1-24 (Zyklen 1 bis 8) wird es an den Tagen 1,2,4,5,8,9,11,12 eines jeden 3-wöchigen Zyklus (8× pro Zyklus) in einer Dosierung von 20 mg oral gegeben. Ab der 25. Woche wird es jeweils an den Tagen 1,8,15,22 eines jeden 4-wöchigen Zyklus (Erstes Behandlungsjahr: 7 Zyklen × 4 Gaben = 28 Gaben, Folgejahr 13 Zyklen × 4 Gaben = 52 Gaben) oral in einer Dosis von 40 mg verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich folglich 92 Behandlungstage, in den Folgejahren 52.

Bei der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ist die Therapie mit Bortezomib auf 32 Gaben in den ersten 8 Zyklen (Wochen 1 bis 24) beschränkt. Für die anderen Wirkstoffe wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen, da für sie eine Begrenzung der Behandlungsdauer nicht vorgegeben ist (2).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in 4-wöchigen Zyklen. In den Wochen 1 bis 8 (Zyklus 1 bis 2) erfolgen wöchentliche Gaben (2 Zyklen × 4 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 9 bis 24 (Zyklen 3 bis 6) erfolgt die Gabe 1× alle 2 Wochen (4 Zyklen × 2 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklen 7 bis 13) erfolgt die Gabe 1× alle 4 Wochen (7 Zyklen × 1 Gabe = 7 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 14+) erfolgt die Gabe 1× alle 4 Wochen. Im ersten Behandlungsjahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (2).

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt kontinuierlich in 4-wöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg 1× täglich oral an den Tagen 1 bis 21 gegeben. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus (13 Zyklen × 21 Gaben = 273 Gaben), also 273 Behandlungstage pro Jahr (3).

Die Gabe von Dexamethason erfolgt kontinuierlich in 4-wöchentlichen Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg 1× täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 4-wöchigen Zyklus. Daraus ergeben sich für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit (13 Zyklen × 4 Gaben = 52 Gaben) 52 Behandlungstage pro Jahr (3).

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

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in 6- und 4-wöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 9 sind 6-wöchig. Die Zyklen 10 und später sind 4-wöchig. In den Wochen 1 bis 6 (Zyklus 1) erfolgen wöchentliche Gaben (1 Zyklus × 6 Gaben = 6 Gaben). In den Wochen 7 bis 54 (Zyklen 2 bis 9) erfolgt die Gabe 1× alle 3 Wochen (8 Zyklen × 2 Gaben = 16 Gaben). Ab Woche 55 (Zyklus 10+) erfolgt die Gabe 1× alle vier Wochen. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 22 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (2).

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

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in 6-wöchigen 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 (9 Zyklen × 4 Gaben = 36 Gaben). 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 wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist lediglich für die Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan und Prednison vorgesehen (2).

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in 6-wöchigen Zyklen über 9 Zyklen. Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 4 wird Bortezomib 2× wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 verabreicht (4 Zyklen × 8 Gaben = 32 Gaben). In den Zyklen 5 bis 9 wird Bortezomib 1× wöchentlich an den Tagen 1, 8, 22, 29 verabreicht (5 Zyklen × 4 Gaben = 20 Gaben). Insgesamt ergeben sich daraus 52 Behandlungstage über 9 Zyklen (5). Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in 6-wöchigen Zyklen.

Melphalan wird in einer Dosierung von $9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF p.o.}$ an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht ($9 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Gaben} = 36 \text{ Gaben}$). Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage.

Prednison wird in einer Dosierung von $60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF p.o.}$ an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht ($9 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Gaben} = 36 \text{ Gaben}$). Daraus ergeben sich ebenfalls 36 Behandlungstage. (5)

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Die Behandlung mit Lenalidomid erfolgt in einer Dosierung von 25 mg in 3- und 4-wöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 8 sind 3-wöchig. Die Zyklen 9 und später sind 4-wöchig. In den Wochen 1 bis 24 (Zyklus 1 bis 8) erfolgen die Gaben an den Tagen 1 bis 14 eines jeden 3-wöchigen Zyklus ($8 \text{ Zyklen} \times 14 \text{ Gaben} = 112 \text{ Gaben}$). In den Wochen 24 bis 52 (Zyklen 9 bis 15) erfolgen die Gaben an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 4-wöchigen Zyklus ($7 \text{ Zyklen} \times 21 \text{ Gaben} = 147 \text{ Gaben}$). Ab Woche 53 (Zyklus 16+) erfolgt die Gabe ebenfalls an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 4-wöchigen Zyklus. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 259 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 273 Behandlungstage an (3).

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt in den Wochen 1 bis 24 (Zyklus 1 bis 8) $20 \text{ mg} 1 \times$ täglich p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 3-wöchigen Zyklus ($8 \text{ Zyklen} \times 8 \text{ Gaben} = 64 \text{ Gaben}$). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklus 9 bis 15) beträgt die empfohlene Dosis $40 \text{ mg} 1 \times$ täglich an den Tagen 1, 8, 15, und 22 eines jeden 4-wöchigen Zyklus ($7 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Gaben} = 28 \text{ Gaben}$). Dieses Behandlungsschema setzt sich in den folgenden Zyklen (16+) fort ($13 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Gaben} = 52 \text{ Gaben}$). Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 92 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 52 Behandlungstage an (3).

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison erfolgt in 6-wöchigen Zyklen (42 Tage) für maximal 12 Zyklen. Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt in einer Dosierung von 200 mg oral pro Tag. Die Gabe erfolgt täglich. Bei 12 Zyklen zu je 42 Tagen ergeben sich im ersten Behandlungsjahr somit insgesamt 365 Behandlungstage und im Folgejahr fallen insgesamt 139 Behandlungstage an (6).

Melphalan wird ebenso in 6-wöchigen Zyklen (42 Tage) angewandt. Es werden $0,25 \text{ mg/kg KG}$ verwendet. Die Anwendung von Melphalan erfolgt $1 \times$ täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 12 Zyklen ergeben sich im ersten Behandlungsjahr dadurch insgesamt

36 Behandlungstage mit Melphalan und im Folgejahr fallen insgesamt 12 Behandlungstage an ($12 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Gaben} = 48 \text{ Gaben}$) (6).

Prednison wird ebenso in 6-wöchigen Zyklen (42 Tage) angewandt. Die Dosierung beträgt 2 mg/kg KG. Die Anwendung von Prednison erfolgt 1× täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus. Bei 12 Zyklen ergeben sich im ersten Behandlungsjahr dadurch insgesamt 36 Behandlungstage mit Prednison und im Folgejahr fallen insgesamt 12 Behandlungstage an ($12 \text{ Zyklen} \times 4 \text{ Gaben} = 48 \text{ Gaben}$) (6).

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 subkutan in 3-wöchigen Zyklen. Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bortezomib wird 1× täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Insgesamt ergeben sich daraus 72 Behandlungstage (18 Zyklen × 4 Gaben = 72 Gaben) (1).

Auch Cyclophosphamid wird in 3-wöchigen Zyklen (21 Tage) angewandt. Es wird in einer Dosierung von 900 mg/m² KOF verabreicht. Die Anwendung von Cyclophosphamid erfolgt intravenös 1× an Tag 1 eines jeden Zyklus. Insgesamt ergeben sich dadurch 18 Behandlungstage mit Cyclophosphamid (18 Zyklen × 1 Gabe = 18 Gaben) (1).

Dexamethason wird ebenso in 3-wöchigen Zyklen (21 Tage) angewandt. Die empfohlene Dosierung beträgt 40 mg 1× täglich p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 3-wöchigen Zyklus. Insgesamt ergeben sich dadurch 144 Behandlungstage mit Dexamethason (18 Zyklen × 8 Gaben = 144 Gaben) (1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls 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, Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19 <u>Folgejahre:</u> 13	1.800 mg s.c. 1 DFL zu 1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 34.200 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32	1,3 mg/m ² KOF × 1,91 m ² = 2.483 mg 1 TAB zu 2,5 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 80 mg
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273	25mg 1 TAB zu 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> 64 TAB zu 20 mg 28 TAB zu 40 mg <u>Folgejahre:</u> 52 TAB zu 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 (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
--	---	--	--	--

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	1.800 mg 1 DFL zu 1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg
Lenalidomid		<u>Folgejahre:</u> 13	273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	6.825 mg 2.080 mg

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	1.800 mg 1 DFL zu 1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.600 mg
Bortezomib		<u>Folgejahre:</u> 13	40	<u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Melphalan		36	1,3 mg/m ² KOF × 1,91 m ² = 2,483 mg 1 TAB zu 2,5 mg	100 mg
Prednison		36	9 mg/m ² KOF × 1,91 m ² = 17,19 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	52	$1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2 = 2,483 \text{ mg}$ 1 TAB zu 2,5 mg	130 mg
Melphalan		36	$9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2 = 17,19 \text{ mg}$ 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	$60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2 = 114,6 \text{ mg}$ 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	32	$1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2 = 2,483 \text{ mg}$ 1 TAB zu 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
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 <u>Folgejahre:</u> 40 mg 1 TAB zu je 40 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.400 mg <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 365 <u>Folgejahr:</u> 139	2 TAB zu je 100 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 73.000 mg <u>Folgejahr:</u> 27.800 mg
Melphalan		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> 12	0,25 mg/kg KG × 77,7 kg = 19,425 mg 10 FTA zu je 2 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 720 mg <u>Folgejahre:</u> 240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Prednison		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> 12	2 mg/kg KG × 77,7 kg = 155,4 mg 8 TAB zu je 20 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.760 mg <u>Folgejahre:</u> 1.920 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 × 1,91 m ² = 2,483 mg 1 TAB zu 2,5 mg	177,5 mg
Cyclophosphamid		18	900 mg/m ² KOF × 1,91 m ² = 1.719 mg 2 DFL zu 1000 mg	36.000 mg
Dexamethason		141	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	5.640 mg
Abkürzungen: DFL: Durchstechflasche; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; TAB: Tabletten.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, 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, Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab wird in einer fixen Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Die Menge wird aus einer DFL mit Injektionslösung zu 1.800 mg Daratumumab entnommen. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich 34.200 mg, in jedem Folgejahr 23.400 mg.

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 32 Behandlungstagen werden somit 80 mg im ersten Behandlungsjahr verbraucht.

Lenalidomid wird in Dosen von 25 mg 1× täglich als Hartkapsel oral verabreicht. Bei 259 Gaben werden im ersten Behandlungsjahr 6.475 mg verbraucht und im Folgejahr bei 273 Gaben 6.825 mg.

Dexamethason wird in den ersten 8 3-wöchigen Zyklen in 8 Dosen à 20 mg und in den folgenden Zyklen in 4 Dosen à 40 mg oral verabreicht. Daraus ergeben sich im ersten Jahr 64 Gaben à 20 mg und 28 Gaben à 40 mg sowie eine Gesamtmenge von 2.400 mg. Im Folgejahr ergeben sich 52 Gaben à 40 mg und damit eine Gesamtmenge von 2.080 mg.

Zweckmäßigen Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab wird in einer fixen Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Die Menge wird aus einer DFL mit Injektionslösung zu 1.800 mg Daratumumab entnommen. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Lenalidomid wird in Dosen von 25mg 1× täglich an den Tagen 1-21 jedes 4-Wochenzyklus als Hartkapsel oral verabreicht. Daraus ergeben sich 273 Gaben pro Jahr. Die insgesamt verbrauchte Menge entspricht 6.825 mg pro Jahr.

Dexamethason wird in Dosen à 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 4-wöchigen Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr. Die jährlich verabreichte Menge entspricht 2.080 mg Dexamethason.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab wird in einer fixen Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Die Menge wird aus einer DFL mit Injektionslösung zu 1.800 mg Daratumumab entnommen. Bei 22 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 39.600 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

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 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 Filmtabletten (FTA) zu je 2 mg (18 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 648 mg eingenommen.

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.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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 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 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.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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 32 Behandlungstagen werden somit 80 mg verbraucht.

Lenalidomid wird in Dosen von 25 mg 1× täglich als Hartkapsel oral verabreicht. Bei 259 Gaben werden im ersten Behandlungsjahr 6.475mg verbraucht und im Folgejahr bei 273 Gaben 6.825 mg.

Dexamethason wird in den ersten 8 3-wöchigen Zyklen in 8 Dosen à 20 mg und in den folgenden Zyklen in 4 Dosen à 40 mg oral verabreicht. Daraus ergeben sich im ersten Jahr 64 Gaben à 20 mg und 28 Gaben à 40 mg sowie eine Gesamtmenge von 2.400 mg. Im Folgejahr ergeben sich 52 Gaben à 40 mg und damit eine Gesamtmenge von 2.080 mg.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid wird in einer Dosierung 200 mg p. o. pro Behandlungstag eingenommen. Bei 365 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 73.000 mg. Im Folgejahr werden bei 139 Behandlungstagen 23.800 mg verbraucht.

Melphalan wird in einer Dosierung von 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 im ersten Jahr 720 mg und im Folgejahr bei 12 Behandlungstagen 240 mg eingenommen.

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 im ersten Jahr 5.760 mg und im Folgejahr bei 12 Behandlungstagen 1.920 mg eingenommen.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

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 wird in einer Dosierung von 900 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 1.719 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2.000 mg Cyclophosphamid entnommen werden. Bei 18 Behandlungstagen werden somit 36.000 mg verbraucht.

Dexamethason wird in Dosen von 40 mg oral als Tablette verabreicht. Bei 141 Behandlungstagen ergibt sich eine Jahresverbrauch von 5.640 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	5.809,87 € (Darzalex, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.808,10 € (1,77 € ^a)
Bortezomib	185,37 € (Bortezomib medac®, 2,5 mg, N1, 1 St)	175,34 € (1,77 € ^a ; 8,26 € ^c)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm®, 25 mg, N3, 63 St)	115,55 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	118,88 € ^b (Dexamethason TAD®, 20 mg, N2, 50 St)	117,11 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	188,03 € ^b (Dexamethason TAD®, 40 mg, N2, 50 St)	186,26 € (1,77 € ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Daratumumab	5.809,87 € (Darzalex, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.808,10 € (1,77 € ^a)
Bortezomib	185,37 € (medac®, 2,5 mg, N1, 1 St)	175,34 € (1,77 € ^a ; 8,26 € ^c)
Cyclophosphamid	145,55 € (Endoxan®, 1 g, N2, 6 St)	136,35 € (1,77 € ^a ; 7,43 € ^c)
Dexamethason	118,88 € ^b (Dexamethason TAD®, 20 mg, N2, 50 St)	117,11 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	188,03 € ^b (Dexamethason TAD®, 40 mg, N2, 50 St)	186,26 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm®, 25 mg, N3, 63 St)	115,55 € (1,77 € ^a)
Melphalan	54,22 € (Alkeran®, 2 mg, 50 St)	50,07 € (1,77 € ^a ; 2,38 € ^c)
Prednison	29,29 € ^b (Prednison acis®, 20 mg, N3, 100 St)	26,10 € (1,77 € ^a ; 1,42 € ^c)
Thalidomid	706,69 € (Thalidomid Lipomed®, 100 mg, N1, 30 St)	616,92 € (1,77 € ^a ; 33,00 € ^c ; 55,00 € ^d)

a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V
b: Festbetrag Stufe 1
c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
d: 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 3-11 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 1,77 € 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: 01.08.2025) (8).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

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 5.809,87 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.808,10 €.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,87 € - 1,77 € = 5.808,10 €

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 1,77 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 1,77 € = 175,34 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 117,32 € und den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8)

25 mg (63 Stück): 117,32 € - 1,77 € = 115,55 €

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 1,77 € (8).

20 mg (50 Stück): 118,88 € - 1,77 € = 117,11 €

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 1,77 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 1,77 € = 186,26 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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 5.809,87 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.808,10 €.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,87 € - 1,77 € = 5.808,10 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 117,32 € und den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

25 mg (63 Stück): 117,32 € - 1,77 € = 115,55 €

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 1,77 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 1,77 € = 186,26 €

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

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 5.809,87 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.808,10 €.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,87 € - 1,77 € = 5.808,10 €

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 1,77 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 1,77 € = 175,34 €

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 56,22 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,38 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

2 mg (50 Stück): 56,22 € - 2,38 € - 1,77 € = 50,07 €

Die Kosten für Prednison (Prednison acis®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 29,29 €, welcher dem Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,29 € entspricht, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

20 mg (100 Stück): 29,29 € - 1,77 € = 26,10 €

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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 1,77 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 1,77 € = 175,34 €

Die Kosten für Melphalan (Alkeran[®]) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 54,22 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,38 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

2 mg (50 Stück): 54,22€ - 2,38 € - 1,77 € = 50,07 €

Die Kosten für Prednison (Prednison acis[®]) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 29,29 €, welcher dem Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,29 € entspricht, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

20 mg (100 Stück): 29,29 € - 1,77 € = 26,10 €

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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 1,77 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 1,77 € = 175,34 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid ratiopharm[®]) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 117,32 € und den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

25 mg (63 Stück): 117,32 € - 1,77 € = 115,55 €

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 1,77 € (8).

20 mg (50 Stück): 118,88 € - 1,77 € = 117,11€

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 1,77 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 1,77 € = 186,26 €

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Kosten für Thalidomid (Thalidomide Lipomed[®]) 100 mg 30 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 706,69 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe 33,00 €, einen Generikarabatt in Höhe von 55,00 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

100 mg (30 Stück): 706,69 € - 33,00 € - 55,00 - 1,77 € = 616,92 €

Die Kosten für Melphalan (Alkeran[®]) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 54,22 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 2,38 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

2 mg (50 Stück): 54,22 € - 2,38 € - 1,77 € = 50,07 €

Die Kosten für Prednison (Prednison acis[®]) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 29,29 €, welcher dem Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,29 € entspricht, reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 1,42 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

20 mg (100 Stück): 29,29 € - 1,42 € - 1,77 € = 26,10 €

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

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 1,77 € (8).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 1,77 € = 175,34 €

Die Kosten für Cyclophosphamid (Endoxan[®]) 1 g ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 145,55 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7,43 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (8).

1 g (6 Stück): 145,55 € - 7,43 € - 1,77 € = 136,35 €

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 1,77 € (8).

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 1,77 € = 186,26 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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, Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab		-	-	-
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		-	-	-

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
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	-	-	-
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	40
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	52
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
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		-	-	-
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		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bortezomib in Kombination mit 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 3-12 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 16. Mai 2024 (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) (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, Lenalidomid und Dexamethason

Für die Applikation der Therapie fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Für die Applikation der Therapie fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

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

Für Melphalan und Prednison fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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

Für Melphalan und Prednison fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Für Lenalidomid und Dexamethason fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Für Thalidomid, Melphalan und Prednison 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).

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

Für Dexamethason fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
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 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es werden Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörper (mAb) von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe festgesetzt (10).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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, Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	$32 \times 100,00 \text{ €} = 3.200,00 \text{ €}$
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
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	-	-
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	$40 \times 100,00 \text{ €} = 4.000,00 \text{ €}$

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
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	$52 \times 100,00 \text{ €} = 5.100,00 \text{ €}$
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	$32 \times 100,00 \text{ €} = 3.200,00 \text{ €}$
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
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)	$71 \times 100,00 \text{ €} = 7.100,00 \text{ €}$
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	$18 \times 100,00 \text{ €} = 1.800,00 \text{ €}$
Dexamethason		-	-

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: 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, Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 110.353,90 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 110.353,90 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €
+ Bortezomib		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.610,88 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.200,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8.810,88 €
+ Lenalidomid		577,75 €	-		577,75 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 420,48 € <u>Folgejahre:</u> 372,52 €	-		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 420,48 € <u>Folgejahre:</u> 372,52 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 116.963,01 € <u>Folgejahre:</u> 76.683,17 €		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.200,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 120.163,01 € <u>Folgejahre:</u> 76.683,17 €

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
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> 133.586,30 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.586,30 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €
+ Lenalidomid		577,75 €	-	-	577,75 €
+ Dexamethason		372,52 €	-	-	372,52 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 134.536,57 € <u>Folgejahre:</u> 76.455,57 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 134.536,57 € <u>Folgejahre:</u> 76.455,57 €
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> 127.778,20 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 127.778,20 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €
+ Bortezomib		7.013,60 €	-	4.000,00 €	11.013,60 €
+ Melphalan		350,49 €	-	-	350,49 €
+ Prednison		78,30 €	-	-	78,30 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 135.220,59 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.000,00 € <u>Folgejahre:</u> 0 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.220,59 € <u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €

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 in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	9.117,68 €	-	5.200,00 €	14.317,68 €
+ Melphalan		350,49 €	-	-	350,49 €
+ Prednison		78,30 €	-	-	78,30 €
= Gesamtkosten		9.546,47 €	-	5.200,00 €	14.746,47 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	5.610,88 €	-	3.200,00 €	8.810,88 €
+ Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 577,75 € <u>Folgejahre:</u> 577,75 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 577,75 € <u>Folgejahre:</u> 577,75 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 420,48 € <u>Folgejahre:</u> 372,52 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 420,48 € <u>Folgejahre:</u> 372,52 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 6.609,11 € <u>Folgejahre:</u> 950,27 €	-	3.200,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 9.809,11 € <u>Folgejahre:</u> 950,27 €

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
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.423,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.169,20 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.423,00 € <u>Folgejahre:</u> 6.169,20 €
+ Melphalan		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 400,56 € <u>Folgejahre:</u> 100,14 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 400,56 € <u>Folgejahre:</u> 100,14 €
+ Prednison		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78,30 € <u>Folgejahre:</u> 26,10 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 78,30 € <u>Folgejahre:</u> 26,10 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.901,86 € <u>Folgejahre:</u> 6.295,44 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.901,86 € <u>Folgejahre:</u> 6.295,44 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	12.449,14 €	-	7.100,00 €	19.549,14 €
+ Cyclophosphamid		818,10 €	-	1.800,00 €	2.618,10 €
+ Dexamethason		558,78 €	-	-	558,78 €
= Gesamtkosten		13.826,02 €	-	8.900,00 €	22.726,02 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt 19 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren insgesamt 13 DFL (Wirkstärke 1.800 mg). Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.808,10 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 110.353,90 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.505,30 €.

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,483 mg über 8 Zyklen werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,34 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 5.610,88 € für insgesamt 8 Zyklen. Ab Zyklus 9 fallen keine weiteren Kosten an.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg 1× täglich oral verabreicht. In den ersten 8 3-wöchigen Zyklen wird es jeweils an den Tagen 1-14 und danach in 4-wöchigen Zyklen jeweils an den Tagen 1-21 gegeben. Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 259 und in jedem Folgejahr 273 Gaben. Eine Arzneimittelpackung mit 63 Hartkapseln (HKP) zu je 25 mg. Pro Packung mit 1.575 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 115,55 € an. In jedem Behandlungsjahr werden 5 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 577,75 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason wird in den ersten 8 3-wöchigen Zyklen in einer Wirkstärke von 20 mg und anschließend in einer Wirkstärke von 40 mg angewendet. Im ersten Behandlungsjahr werden 2.400°mg verbraucht, davon 1280°mg in 20 mg Hartkapseln und 1.120°mg in 40 mg Hartkapseln. Es werden also 2 Packungen (50°Stück) mit Hartkapseln à 20°mg zu einem Preis von jeweils 117,11°€ sowie eine Packung (50°Stück) mit Hartkapseln à 40°mg zu einem Preis von 186,26°€ benötigt. Die Jahrestherapiekosten für das erste Jahr belaufen sich auf 420,48°€. In den Folgejahren werden 2.080°mg in 40 mg. Hartkapseln verbraucht. Dafür werden 2 Packungen (40°mg, 50°Stück) benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,26 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 372,52 €.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Die Arzneimittelkosten betragen im ersten Behandlungsjahr 116.963,01 € und in jedem Folgejahr 76.683,17 €.

Zusatzkosten

Die Zusatzkosten für die Zubereitung von Bortezomib belaufen sich auf 3.200,00 € im ersten Behandlungsjahr.

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

Im ersten Behandlungsjahr fallen Behandlungskosten in Höhe von 120.163,01 € an und in den Folgejahren in Höhe von 76.683,17 €.

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

Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt 23 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren insgesamt 13 DFL. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.808,10 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 133.586,30 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.505,30 €.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg 1× täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 4-wöchigen Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 63 Hartkapseln (HKP) zu je 25 mg enthält insgesamt 1.575 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 1.575 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 115,55 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 5 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 577,75 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

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 186,26 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 372,52 €.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 134.536,57 € im ersten Behandlungsjahr und 76.455,57 € in allen Folgejahren.

Zusatzkosten

Für die Applikation der Therapie fallen keine zusätzlichen Kosten gemäß Hilfstaxe an.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 134.536,57 € im ersten Behandlungsjahr und 76.455,57 € in allen Folgejahren.

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

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 5.808,10 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 127.778,20 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.505,30 €.

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 175,34 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 7.013,60 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,19 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 50,07 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 350,49 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

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 als 6 TAB zu je 20 mg eingenommen 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 26,10 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 78,30 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr entsprechen 135.220,59 € im ersten Behandlungsjahr und 75.505,30 € in den Folgejahren.

Zusatzkosten

Zusätzlich fallen Kosten in Höhe von 4.000 € für die Zubereitung von Infusionslösungen im ersten Behandlungsjahr an.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 139.220,59 € im ersten Behandlungsjahr und 75.505,30 € in allen Folgejahren.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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 175,34 € an. Die Kosten für 9 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 9.117,68 €.

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,19 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,91 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg (18 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 50,07 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 350,49 € für insgesamt 9 Zyklen.

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 in 6 TAB zu je 20 mg eingenommen 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 26,10 € an. Bei der Verwendung von 3 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 78,30 € für insgesamt 9 Zyklen.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 9.546,47 € über 9 Zyklen.

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 14.746,47 € über 9 Zyklen.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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 175,34 € an. Die Kosten für 8 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 5.610,88 €.

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg eingenommen. Eine Arzneimittelpackung mit 63 HKP zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 115,55 € 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 5 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 577,75 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

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 117,11 € 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 186,26 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für das erste Behandlungsjahr auf 420,48 € und auf 372,52 € für alle Folgejahre.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 6.609,11 € im ersten Behandlungsjahr und 950,27 € in allen Folgejahren.

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 9.809,11 € im ersten Behandlungsjahr und 950,27 € in allen Folgejahren.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

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 und 3 Zyklen im Folgejahr. Das ergeben insgesamt 365 Behandlungstage im ersten Jahr und 139 Behandlungstage im Folgejahr. Daraus folgt ein Verbrauch von 73.000 mg im ersten Jahr und 27.800 mg im Folgejahr. Thalidomid steht in einer Packung mit 30 Tabletten in der Wirkstärke 100 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 616,92 € und enthält 3.000 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 73.000 mg werden 25 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 15.423,00 € für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr werden für den Verbrauch von 27.800 mg 10 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 6.169,20 €.

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. Im Folgejahr gibt es 3 Zyklen zu 12 Behandlungstagen. Daraus folgt im ersten Behandlungsjahr eine Gesamtmenge von 720 mg und im Folgejahr 240 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 50,07 € und enthält 100 mg Wirkstoff. Es werden somit 8 Packungen im ersten Jahr und 2 Packungen im Folgejahr benötigt. Daraus folgen im ersten Jahr Kosten für die GKV in Höhe von 400,56 €. Im Folgejahr entstehen der GKV-Kosten in Höhe von 100,14 €.

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 im ersten Jahr und bei 3 Zyklen im Folgejahr 12 Behandlungstage. Daraus folgt eine Gesamtmenge von 5.760 mg im ersten Jahr und 1.920 mg im Folgejahr. Prednison steht in einer Packung mit 100 TAB in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 26,10 € und enthält 20 mg Wirkstoff. Es werden somit 3 Packungen im ersten Jahr und eine Packung im Folgejahr benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV in Höhe von 78,30 € im ersten Jahr und 26,10 € im Folgejahr.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Insgesamt entstehen Arzneimittelkosten in Höhe von 15.901,86 € im ersten Behandlungsjahr und 6.295,44 € im Folgejahr.

Zusatzkosten

Für die Applikation der Therapie fallen keine zusätzlichen Kosten gemäß Hilfstaxe an.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 15.901,86 € im ersten Behandlungsjahr und 6.295,44 € im Folgejahr.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

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 175,34 € an. Die Kosten für Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 12.449,14 €.

Cyclophosphamid ist in der Wirkstärke 1 g, 6 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 18 Behandlungstagen zu je 1.710 mg werden 36 DFL Cyclophosphamid verbraucht. Pro Packung mit 6 DFL zu 1 g fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 136,35 € an. Die Kosten für Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 818,10 €.

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 186,26 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 558,78 €.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 13.826,02 €.

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 22.726,02 €.

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. Differenzieren Sie nach ambularem 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. 3.283 bis 3.633 Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

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

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie CEPHEUS liegt bei 7,6 % in dem Studienarm mit Daratumumab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1). 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 (11). Eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason entspricht der Patientenpräferenz, da es durch die Therapiekombination mit Daratumumab zu einer zusätzlichen Verlängerung der Lebenserwartung (Gesamtüberleben: HR = 0,66 [0,42; 1,03], p=0,0702) bei ASZT-ungeeigneten Patienten (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1) im Vergleich zu der Therapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason allein kommt.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapienkosten 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.08.2025 (8). Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF (7). Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Datum: 07.05.2025. 2025 [abgerufen am: 11.08.2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1009/AM-RL-VI-Off-label-2025-05-07.pdf>.*
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2025. 2025.*
3. Stragen Pharma GmbH. *Fachinformation Lenalidomid OHRE Pharma. Stand: Oktober 2022. 2022.*
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. 2025.*
5. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. *Fachinformation Bortezomib medac 2,5mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: April 2025. 2025.*
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation THALIDOMID BMS® 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2023. 2023.*
7. Destatis. *Statistisches Bundesamt. 2021. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand: 27. März 2023. 2023 [abgerufen am: 10.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.*
8. Lauer-Fischer GmbH. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online 2025 [01.08.2025]. 2025 [abgerufen am: 11.08.2025]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>*
9. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Stand: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 14.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6611/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_BAnz.pdf.*
10. GKV-SV. *GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 15. Oktober 2024. 2024 [abgerufen am: 13.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ärzneimittel/rahmenvertrag_hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_3_4.EV.pdf.*
11. Mühlbacher AC, Lincke HJ, Nübling M. *Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment. Psychosoc Med. 2008;5.*

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.

Zugrunde gelegte Quellen

Die folgenden Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (1).

Wirkstoff

Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen. Der Antikörper wird in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [*Chinese Hamster Ovary*]) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Anwendungsgebiet Multiples Myelom

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom.
- 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 Multipllem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multipllem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine

Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Darzalex®).

- 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.

Anwendungsgebiet Schwelendes Multiples Myelom (smouldering multiple myeloma, SMM)

Darzalex® als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Schwellendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben (siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Darzalex®).

Anwendungsgebiet AL-Amyloidose

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

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

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur durch subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden.

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Bei Patienten, die derzeit eine intravenöse Darreichungsform von Daratumumab erhalten, kann die Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ab der nächsten geplanten Dosis als Alternative zur intravenösen Darreichungsform von Daratumumab angewendet werden.

Um das Risiko von Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen (*infusion related reactions, IRRs*) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“ und Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex®.

Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Darzalex® Fachinformation aufgelistet:

Dosierung

Multiples Myelom

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Pomalidomid und 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 in Tabelle 3-16 anzuwenden ist.

Tabelle 3-16: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle 2 Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen

a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.
b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

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

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der 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 in Tabelle 3-17 anzuwenden ist.

Tabelle 3-17: 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 3 Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen

a: Die erste Dosis des 3-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet.
b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet.

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus 2× wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen 1× wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5.

Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-18 anzuwenden ist.

Tabelle 3-18: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)

a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.
b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet.
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-19 anzuwenden ist.

Tabelle 3-19: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 17 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Erhaltung	Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle 4 Wochen

a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.
 b: Woche 17 entspricht der Wiederaufnahme der Behandlung nach der Erholung von ASZT.
 c: Darzalex® kann bei Patienten abgesetzt werden, die eine für 12 Monate anhaltende MRD-Negativität erreicht haben und seit mindestens 24 Monaten eine Erhaltungstherapie erhalten haben.
 Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-4 und 9-12 eines jeden 28-tägigen Zyklus während der Induktion und Konsolidierung (Zyklus 1-6) angewendet werden.

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

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Schema im 3-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine ASZT nicht 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 in Tabelle 3-20 anzuwenden ist.

Tabelle 3-20: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 24 ^a	alle 3 Wochen (insgesamt 6 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen

a: Die erste Dosis des 3-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet.
 b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-tägigen Zyklus der Zyklen 1 bis 8 angewendet werden. Bei Patienten > 75 Jahre oder

bei untergewichtigen Patienten ($\text{BMI} < 18,5$) kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib und 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 in Tabelle 3-21 anzuwenden ist.

Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24 ^a	alle 3 Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen

a: Die erste Dosis des 3-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet.
b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

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

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

Schwellendes Multiples Myelom

Dosierungsschema für die Monotherapie (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-22 anzuwenden ist.

Tabelle 3-22: Dosierungsschema für DARZALEX als Monotherapie bei Schwelendem Multiplen Myelom (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle 2 Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression oder maximal 3 Jahre ^b	alle 4 Wochen

a: Die erste Dosis des 2-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.
b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

AL-Amyloidose

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-23 anzuwenden ist.

Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle 4 Wochen

a: In der klinischen Studie wurde Darzalex® bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet.
b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.
c: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.
Abkürzungen: ALAmyloidose: Leichtketten-Amyloidose; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

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

Versäumte Dosis

Wurde eine geplante Dosis von Darzalex® versäumt, soll die Dosis sobald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von Darzalex® werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle einer hämatologischen Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). 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:

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

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 Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).
- Bei Patienten mit Smouldering Myelom wird an Tag 1 des 1. Zyklus ein Leukotrieninhibitor (Montelukast 10 mg oral oder Äquivalent empfohlen).

Arzneimittel nach der Injektion

Um das Risiko verzögterer 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 Corticosteroïd (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines

mittellang oder lang wirksamen Corticosteroide 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 Corticosteroid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Corticosteroid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Wenn bei dem Patienten nach den ersten 3 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 Bronchodilatatoren und inhalativer Corticosteroide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten 4 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Darzalex®-Fachinformation zur subkutanen Anwendung).

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

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 von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Informationen zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen. Siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation von Darzalex® für besondere Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung.

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

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

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

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

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

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Darzalex® genannten sonstigen Bestandteile

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen

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

In klinischen Studien kam es bei etwa 7 % (102/1.380) der Patienten zu einer IRR. Die IRRs traten am häufigsten nach der ersten Injektion auf und waren meistens vom Grad 1-2. Bei nachfolgenden Injektionen wurden bei 1 % der Patienten IRRs beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex®).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der Darzalex®-Injektion betrug 2,9 Stunden (Bereich 0,08-83 Stunden). Die meisten IRRs traten am Behandlungstag auf. Verzögerte IRRs traten bei 1 % der Patienten auf.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Fieber, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit, Hypotonie und verschwommenes Sehen gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Tachykardie und okulare Nebenwirkungen (einschließlich choroidalaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex®).

Die Patienten sollen mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorbehandelt sowie überwacht und hinsichtlich der IRRs beraten werden, insbesondere während und nach der ersten und zweiten Injektion. Bei Patienten mit Smouldering Myelom soll eine Prämedikation mit Leukotrieninhibitoren an Tag 1 des 1. Zyklus in Betracht gezogen werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Reaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex® ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3. der Fachinformation von Darzalex®).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von Darzalex® orale Corticosteroide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion zusätzlich

eine Anwendung entsprechender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Eine entsprechende Medikation nach der Injektion (z. B. kurz und lang wirksame Bronchodilatatoren und inhalative Corticosteroide) soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden. 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 von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex® kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß der Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es kann erforderlich sein, mit der Anwendung von Darzalex® zu warten, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht, die die subkutane Darreichungsform von Darzalex® erhielten, wurden höhere Raten von Neutropenie beobachtet; dies war jedoch nicht mit höheren Raten schwerwiegender Infektionen verbunden. Eine Dosisreduktion von Darzalex® wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

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

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringer Konzentration auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu 6 Monate nach der letzten Anwendung von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

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

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von Darzalex®). 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 IgGκ-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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus-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 6 Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Körpergewicht (>120 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg besteht die Möglichkeit für eine verminderte Wirksamkeit von Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

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

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

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

Daratumumab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) 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 *International Myeloma Working Group* (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.

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 von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). 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 von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

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 Ermüdung/Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

Überdosierung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) (2) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im 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 Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) - 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 die sichere und wirksame Anwendung 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 (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan, 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® (Daratumumab) 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® (Daratumumab)

vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.

Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

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

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

Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

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

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden;
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 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 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 Genotypisierung in Betracht gezogen werden.
- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden;
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über die Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informieren;
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen;
- Hinweise zur Notwendigkeit, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage heranzuziehen.

Patientenausweis

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Einen Warnhinweis für das gesamte medizinische Fachpersonal, das im Rahmen der Therapie - einschließlich Notfallsituationen - in die Behandlung des Patienten eingebunden ist, dass der Patient Darzalex® (Daratumumab) 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 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen kann. Zudem eine deutliche Empfehlung, dass der Patient seinen Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende weiterhin mit sich tragen soll;
- Kontaktdaten des Arztes, der Darzalex® (Daratumumab) 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 3-24: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Tabelle 3-25 der in Part V, „V2 Additional Risk Minimisation Measures“ des EU-RMP (Europäische Union, EU) (3) angegebenen Zusammenfassung für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen einschließlich der Elemente, die für den europäischen öffentlichen Beurteilungsreport EPAR vorgesehen sind.

Wichtige identifizierte bzw. potentielle Risiken, die über Routine Maßnahmen behandelt bzw. ausreichend beschrieben sind, finden sich detailliert in Part V.1. „Routine Risk Minimisation Measures“ (Routine risikominimierende Maßnahmen) des EU-RMP und werden an dieser Stelle nicht weiter spezifiziert, da sie Gegenstand der Fachinformation sind und bereits in Abschnitt 3.4.1 dargestellt sind.

Tabelle 3-25: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Zusätzliche risikominimierende Maßnahme 1 Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patientenwarnkarten	
Zielsetzung	Aufklärungsmaterialien, die an Angehörige der Gesundheitsberufe und Blutbanken verteilt werden, sowie Patientenwarnkarten, die an Patienten verteilt werden, um das Bewusstsein für das wichtige identifizierte Risiko einer Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung (geringes Antigen) (positiver indirekter Coombs-Test) zu schärfen und eine Anleitung zum Umgang damit zu geben.
Begründung für die zusätzliche risikominimierende Maßnahme	Schulungsmaterialien, die das Bewusstsein für das Profil von Daratumumab und für die Risiken, die durch die von Daratumumab induzierten "falsch positiven" Ergebnissen im indirekten Coombs-Test verbunden sind, erhöhen sollen einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe und das Personal von Blutbanken, um über das Risiko einer Beeinträchtigung der Blutgruppenbestimmung und dessen Minimierung zu informieren; Patientenwarnkarten
Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg	<ul style="list-style-type: none"> Angehörige der Gesundheitsberufe, die Daratumumab verschreiben oder abgeben Blutbanken Patientenwarnkarten, die die Kontaktdata des verschreibenden Arztes und einen Hinweis auf die Notwendigkeit enthalten, die Packungsbeilage einzusehen
Pläne zur Bewertung der Wirkung der Maßnahme und Kriterien für ihren Erfolg	Berichte über eine Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung werden während der Beobachtung nach dem Inverkehrbringen ausgewertet. Zu den Erfolgskriterien gehören: <ul style="list-style-type: none"> Verminderte oder stabile Häufigkeit von Berichten über unerwünschte Ereignisse infolge einer Störung der Blutgruppenbestimmung; Verminderte oder stabile Trendanalysen von Interferenzen bei der Blutgruppenbestimmung in der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen.
Zusätzliche risikominimierende Maßnahme 2 Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe (DHPC). Die DHPC wurde im Juni 2019 in der Europäischen Union verteilt.	
Zielsetzung	Addressieren des wichtigen identifizierten Risikos einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus.

Begründung für die zusätzliche risikominimierende Maßnahme	Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe für das mögliche Risiko einer HBV-Reaktivierung und Bereitstellung von Leitlinien zur Risikominderung.
Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg	Angehörige der Gesundheitsberufe, die Daratumumab verschreiben
Pläne zur Bewertung der Wirkung der Maßnahme und Kriterien für ihren Erfolg	Trendanalysen aus der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen sollen im PSUR monitortiert werden. Die Bewertungen sind am Ende jedes PSUR-Berichtsintervalls durchzuführen. Eine stabile Trendanalyse in der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen ist das Kriterium für den Erfolg.
Abkürzungen: DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe); HBV: Hepatitis-B-Virus; PSUR: Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht).	

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben im Abschnitt 3.4 sind der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung der SmPC und der Zusammenfassung des RMP entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2025.* 2025.
2. EMA. European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. *DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung und 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. Anhang I-IV.* 2025 [abgerufen am: 11.08.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab).* Version: 12.1 vom 10.03.2025. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-26 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studientitel	Name des Studien-registers /der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	Nicht zutreffend, weil Arzneimittel vor 01.01.2025 in Verkehr gebracht.							

a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)

Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; LPI: Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (last patient in); NCT: National Clinical Trial; SAS: statistisches Analysesystem (Statistical Analysis System).

Quelle: Nicht zutreffend.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.