

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

Daratumumab 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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Methoden.....	19
Tabelle 3-2: Kriterien für das Multiple Myelom und Smoldering Multiple Myelom.....	20
Tabelle 3-3: Einteilung der R-ISS-Stadien.....	21
Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung des Krankheitsansprechens	22
Tabelle 3-5: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs	23
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsraten	31
Tabelle 3-7: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2011-2012.....	34
Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0), für die Jahre 2016-2021.....	35
Tabelle 3-9: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen und des Multiplen Myeloms für die Jahre 2016-2021	35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-18: Prä- und Post-Medikation	54
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)	57
Tabelle 3-21: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Daratumumab	65

Tabelle 3-22: Maßnahmen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen 73
Tabelle 3-23: Möglichkeiten von risikominimierenden Maßnahmen 74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung	27
Abbildung 3-2: Patienten mit mehr als drei Therapielinien oder einer doppelten Refraktärität gegen einen PI und einen IMiD	28
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2011-2012 je 100.000)	32
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB0	AB0-Blutgruppensystem
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-technisch-chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CT	Computer-Tomographie
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DTT	Dithiothreitol
€	Euro
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

EURD	EU Reference Dates
e. V.	eingetragener Verein
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FLC	Free Light Chain (freie Leichtketten)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
i.d.R.	in der Regel
IFE	Immunfixations-Assay
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulator)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRR	Infusion-Related Reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
ISS	Internationales Staging-System
IU	International Unit
i.v.	intravenös
i.V.m.	in Verbindung mit
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min	Minute
mg	Milligramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer

mmol	Millimol
µmol	Mikromol
M-Protein	monoklonales Protein
MR	Minimal Response (minimales Ansprechen)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NK-Zelle	Natural Killer T-Cell (natürliche Killer-Zelle)
Nr.	Nummer
PBD	Polybutadien
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PE	Polyethylen
PET-CT	Positronen-Emissions-Computer-Tomographie
PES	Polyethersulfon
PI	Proteasom-Inhibitor
PK	populationspharmakokinetisch
p.o.	per os
PP	Polypropylen
PP+PE	Polyolefinblend
PR	Partial Response (partielleres Ansprechen)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Rh	Rhesus
R-ISS	revidierter ISS-Wert
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
sCR	stringent Complete Response (stringent komplettes Ansprechen)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
SmPC	Summary of Product Characteristics
s.o.	siehe oben
SPE	Serum-Protein Elektrophorese

t	Translokation
TB	Total Bilirubin (Gesamtbilirubin)
u.a.	unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
u.U.	unter Umständen
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen
z.B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Daratumumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (IMiD) behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Janssen-Cilag International N.V., 2016).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat am 17. Juli 2013 für Daratumumab den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) erteilt (European Medicines Agency, 2013). Daratumumab ist unter der Nummer EU/3/13/1153 in das europäische Gemeinschaftsregister für Arzneimittel des seltenen Leidens aufgeführt (Europäische Kommission, 2016a).

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. Satz 3 Nummer 3 des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V)).

Für Daratumumab gilt der Zusatznutzen durch seine Zulassung durch die EMA vom 20. Mai 2016 als belegt (Europäische Kommission, 2016b). Lediglich das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, nachzuweisen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b).

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die Wahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt für Daratumumab gemäß der Begründung in Abschnitt 3.1.1. Für Daratumumab als Arzneimittel für ein seltenes Leiden bedarf es keines Nachweises des medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (§ 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. Satz 3 Nummer 3 SGB V).

Am 06. Mai 2014 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu mehreren Anwendungsgebieten von Daratumumab statt (Beratungsanforderung 2014-B-019) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).

Am 30. September 2015 informierte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer Janssen über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Beratungsanforderung 2014-B-019 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zu den Regelungen zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens sind dem SGB V und der Verordnung des Europäischen Parlaments und Rates entnommen. Diese gesetzlichen Regelungen sind öffentlich zugänglich.

Die Angaben zum Status von Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens sind der Datenbank der EMA zu entnehmen. Des Weiteren wurden die Fachinformation von Darzalex[®] (Janssen-Cilag International N.V., 2016) sowie die Niederschriften zu den G-BA-Beratungsgesprächen als Quellen herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Europäische Kommission. 2016a. *Community Register of Orphan Medicinal Products - Product Information (Daratumumab)* [Online]. Available: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1153.htm> [Accessed May 4th 2016]
2. Europäische Kommission. 2016b. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 20.05.2016 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Darzalex - Daratumumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.*
3. European Medicines Agency. 2013. *Public Summary of Opinion on Orphan Designation. Daratumumab for the Treatment of Plasma Cell Myeloma (Stand: 03/2015).*
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019.*
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015a. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 - Daratumumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms.*
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (Stand: 04/2015).*
7. Janssen-Cilag International N.V. 2016. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 06/2016).*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Ursprungszelle dieser Erkrankung sind entartete Plasmazellen. Plasmazellen erfüllen physiologisch eine wichtige Funktion im Rahmen des Immunsystems, indem sie Antikörper gegen Krankheitserreger und Fremdantigene produzieren. Ausgereifte Plasmazellen befinden sich i.d.R. im Knochenmark.

Ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms ist das Vorliegen einer Monoklonalen Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS). Diese Veränderung ist eine Vorstufe des Multiplen Myeloms und bei fast allen Myelom-Patienten vor Ausbruch der Erkrankung nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit des Übergangs einer MGUS in eine maligne Plasmazellerkrankung liegt nach zehn Jahren bei 17%, nach 20 Jahren bei 34% und nach 25 Jahren bei 39%, was insgesamt ein Progressionsrisiko von der subklinischen zur klinischen Phase des Multiplen Myeloms von etwa 1,5% pro Jahr ergibt (Kyle et al., 2004). Es gilt als gesichert, dass nahezu alle Myelome aus einer asymptomatischen MGUS hervorgehen (Landgren et al., 2009). Umgekehrt entwickelt sich aber nicht aus jeder MGUS ein Multiples Myelom. Welche Ereignisse die maligne Transformation aus einer MGUS zum Multiplen Myelom induzieren, ist bisher nicht ausreichend geklärt.

Genetische Defekte in Plasmazellen können dazu führen, dass sich regulatorische Mechanismen in der Zelle und somit ihr physiologisches Verhalten ändern. Im Falle des Multiplen Myeloms führen diese Veränderungen dazu, dass die Zellen die Fähigkeit zur Apoptose verlieren und beginnen, sich unablässig zu teilen. Hierdurch kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung der Plasmazellen, was zu dem klinischen Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms führt.

Durch die Vermehrung der monoklonalen Plasmazellen wird im Knochenmark die normale Blutbildung verdrängt und es kommt zu Anämie, Mangel an Leukozyten und Thrombozyten mit den entsprechenden Folgen wie Blutungsneigung, Infektanfälligkeit und Schwäche (Fatigue). Krankhaft veränderte Plasmazellen führen im Knochen zu einer Auflösung der Knochensubstanz (Osteolysen), die Schmerzen und Knochenbrüche auslösen können. Das von den Plasmazellen im Übermaß produzierte, funktionslose Immunglobulin (M-Protein) oder auch nur Teile davon (Leichtkette) können zu einer Schädigung lebenswichtiger Organe, wie Nieren, Herz und Nervensystem führen.

Das Multiple Myelom ist bis heute grundsätzlich unheilbar. In sehr seltenen Ausnahmefällen konnte mit Hilfe der allogenen Stammzelltransplantation eine Heilung erzielt werden. Bei einigen wenigen Patienten konnte jedoch durch Erreichen einer tiefen Remission eine sehr lange krankheitsfreie Zeit (funktionelle Heilung) erreicht werden. Unbehandelt leben Myelom-Patienten im Mittel etwa noch zehn bis 15 Monate (Holland et al., 1966, Korst et al., 1964). Unter Therapie und insbesondere mit „neuen Substanzen“ wie Proteasom-Inhibitoren (PI) und Immunmodulatoren (IMiD) hat sich die Prognose deutlich auf etwa sechs Jahre verbessert (Rajkumar, 2016). Auch heute noch erleiden fast alle Patienten eine Progression der Erkrankung, welche zunehmend schwerer und zuletzt nicht mehr behandelbar ist, sodass die Patienten an der Krankheit versterben (Kumar et al., 2008).

Ursache für das Multiple Myelom

Die Ursache für die Entstehung des Multiplen Myeloms ist bislang nur unzureichend verstanden. Jedoch ist zunehmend nachvollziehbar, wie sich die Erkrankung durch eine Anhäufung von genetischen Veränderungen schrittweise entwickelt. Häufig sind bei diesen genetischen Veränderungen Verlagerungen von Genen („Translokationen“) beteiligt, die zur Aktivierung von Onkogenen führen. Dies führt zum Ausbleiben der Apoptose und führt zu einer unkontrollierten Vermehrung der entarteten Myelom-Zellen. Im weiteren Verlauf können sich verschiedene Zellgruppen (Klone) entwickeln, die jeweils unterschiedliche genetische Veränderungen aufweisen, jedoch untereinander identisch sind. Es vollzieht sich also keine lineare Entwicklung von einer einzelnen Ursprungszelle ausgehend, sondern ein u.U. mehrfach verzweigter Entwicklungsbaum (klonale Evolution). Die genetischen Veränderungen spielen eine Rolle bei der Resistenz gegenüber den bisher verfügbaren Therapeutika. Ein Therapieprinzip, welches unabhängig von genetischen Veränderungen wirksam ist, würde alle unterschiedlichen Klone einer Myelom-Erkrankung gleichermaßen betreffen (Morgan et al., 2012).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Zunahme der krankhaften genetischen Veränderungen, was bewirkt, dass die Zellen immer weiter ihr physiologisches Verhalten verlieren. Klinisch geht dies z.B. in der Ansiedlung von Myelom-Zellen außerhalb des Knochenmarks einher. Dies können Myelom-Zellen im peripheren Blut sein (Plasmazelleukämie) oder die Ausbildung von tumorartigen extramedullären Manifestationen. Die fortgeschrittenen genetischen Veränderungen bei diesen Erkrankungsformen sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (Deng et al., 2015, Jelinek et al., 2015).

Insgesamt führt die klonale Evolution zur Herausbildung von Zellklonen, die gegenüber bestehenden therapeutischen Wirkmechanismen resistent werden. Die Erkrankung ist damit nicht mehr kausal behandelbar. Dies mündet in einer Ausbreitung der Erkrankung mit zunehmender Minderung der Lebensqualität des Patienten und letztlich letalem Ausgang (Kumar et al., 2004).

Klinisches Erscheinungsbild

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, die mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann. Die Schädigung des Organismus mit den daraus erwachsenden Symptomen für den Patienten lassen sich gut aus der Erkrankungsbiologie ableiten. Die Ausbreitung der Plasmazellen im Knochenmark führt zu einer Verdrängung der übrigen dort angesiedelten Zellen und zur Zerstörung der physiologischen Hämatopoese. Im Knochenmark findet die gesamte Blutbildung statt. Dies umfasst sowohl Leukozyten für die Immunabwehr, Erythrozyten für den Sauerstofftransport als auch Thrombozyten, die der Blutgerinnung dienen. Durch die Verdrängung der Blutbildung kann es zu einem Mangel an den jeweiligen Blutzellen kommen.

Der Mangel an Leukozyten führt zu einer verminderten Immunfunktion mit erhöhter Rate an Infektionen. Auch die übermäßige Produktion eines einzigen, gleichartigen und funktionslosen Antikörpers durch den entarteten Plasmazellklon bewirkt eine Verdrängung der Produktion normaler und für die Immunfunktion benötigter Antikörper. Dies trägt zur Beeinträchtigung der Immunabwehr bei Patienten mit einem Multiplen Myelom bei (Pratt et al., 2007). Kommt es zu einer Verminderung der Thrombozyten (Thrombozytopenie), so steigt das Risiko für Blutungen. Bei Unterschreitung der kritischen Grenze (10.000/ μ l) steigt insbesondere das Risiko für lebensbedrohliche Schädel-Hirn-Blutungen (Eby, 2007).

Ein Mangel an Erythrozyten und damit am für den Sauerstofftransport entscheidenden Protein Hämoglobin führt zu Schwäche (Fatigue), Müdigkeit, Belastungsatemnot und je nach Ausprägung und Begleiterkrankung auch zu weiteren Beschwerden. Transfusionen führen nur zu einem vorübergehenden Anstieg des Hämoglobinwertes und damit zu einer transienten Minderung der Anämie-induzierten Symptome. Langfristig bergen wiederholte Transfusionen aber Risiken. Sie können zu Volumenüberladungen, Infektionen, allergischen Reaktionen, Fremddimmisierung und Eisenüberladungen führen. Bis zu zwei Drittel aller Myelom-Patienten sind hiervon betroffen (Birgegard et al., 2006).

Myelom-Zellen stehen im engen Austausch mit ihrer Umgebung und den benachbarten Zellen im Knochenmark. Durch die Sezernierung von Signalmolekülen (Zytokinen) werden Zellen aktiviert, die den Knochen abbauen (Osteoklasten). Die Zellen für den Knochenaufbau (Osteoblasten) hingegen werden gehemmt. Hierdurch wird die Knochenstruktur geschwächt, was zu einem osteoporoseartigen Ausdünnen der Knochenstruktur bis hin zur Ausbildung von lokalen Knochendefekten, regelrechter Löcher im Knochen, (Osteolysen) führt. Diese Knochenveränderungen bedingen die sehr häufig vorhandenen, teils schweren Knochenschmerzen von Myelom-Patienten.

Weiterhin führen Osteolysen zu Destabilisierung von Skelettteilen, die mit Knochenbrüchen einhergehen können oder Knochenbrüche begünstigen. Diese Knochenbrüche erfolgen häufig ohne eine adäquate äußere Gewalteinwirkung (pathologische Frakturen) und können zu schweren Behinderungen mit massiver Einschränkung der Lebensqualität führen. Dies ist insbesondere bei Frakturen im Bereich der Wirbelsäule mit Beteiligung des Rückenmarks und daraus resultierenden sensorischen und motorischen Neuropathien der Fall (Delgado-Calle et al., 2014, Terpos et al., 2014).

Die abgebaute Knochensubstanz enthält sehr viel gespeichertes Kalzium, das durch den myelombedingten Knochenabbauprozess im Körper freigesetzt wird. Wenn die Kalziumkonzentration im Blut eine bestimmte Grenze überschreitet (Hyperkalzämie), führt dies zur Beeinträchtigung der Reizleitung am Herz, psychischen Veränderungen und Nierenschädigungen. Je nach Ausprägung können diese Symptome sehr schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein (Palumbo et al., 2014, Sternlicht and Glezerman, 2015).

Myelom-Zellen produzieren im Übermaß sowohl vollständige als auch unvollständige funktionslose Immunglobuline (M-Protein oder Para-Protein), welche ihrerseits verschiedene Schädigungen im Körper auslösen können. Es kommt zur Ablagerung in den Organen wie u.a. im Herz, in der Niere sowie an den Nerven und zur Schädigung dieser. In bestimmten Fällen der Ablagerung in den Organen ist von einem eigenständigen Krankheitsbild, der AL-Amyloidose (systemische Leichtketten-Amyloidose), zu sprechen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013).

Auch Teile des M-Proteins (Leichtketten) werden über die Niere abfiltriert und können im nachfolgenden Ausscheidungsapparat bestimmte Kanäle (Tubuli) schädigen und ein Nierenversagen verursachen (Cast-Nephropathie). Diese Organschädigung liegt bei ca. 20-50% der Patienten vor. Das Spektrum der Nierenschädigung ist variabel und reicht von messbar erhöhten Nierenwerten ohne klinische Symptomatik bis zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Die residuale Nierenfunktion hat Einfluss auf die Auswahl der zurzeit zur Verfügung stehenden Therapeutika und deren Dosierung (Dimopoulos et al., 2010).

Wenn es zur Ausbildung von tumorartigen Manifestationen durch ein Wachstum der Myelom-Zellen außerhalb des Knochenmarks kommt (extramedulläre Manifestationen), können auch diese durch Zerstörung von Gewebe oder Knochenstrukturen zu vielfältigen, teilweise schwerwiegenden, Beschwerden führen. Insbesondere die Kompression von Nerven mit Funktionsausfällen und Schmerzen sind für Patienten in dieser Konstellation sehr belastend (Deng et al., 2015).

Die häufigsten Symptome bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms sind:

- Knochenschmerzen inkl. Frakturen (65%)
- Anämie (48%)
- Niereninsuffizienz (50%)
- Frakturen, die einer chirurgischen Therapie bedürfen (10%)
- Schwere bakterielle Infektionen (5%)
- Zentralnervöse Symptome (3%), Periphere Neuropathie (3%), Urämie (3%), verstärkte Blutungsneigung (3%), Herpes Zoster (2%), Fieber als B-Symptomatik (1%) sowie Ödeme (1%) (Goldschmidt, 2011, Wirk, 2011).

Bei 25% aller Patienten wird die Diagnose des Multiplen Myeloms infolge einer Routineuntersuchung gestellt mit bis dahin meist symptomlosem Verlauf der Erkrankung. Im Verlauf der Erkrankung, insbesondere bei rezidierten Patienten, treten krankheitsassoziierte Symptome gehäuft und verstärkt auf. Dies beeinflusst zum einen die Lebensqualität der Patienten und hat auch bedeutende Implikationen für die Auswahl einer geeigneten Therapie. Die Verträglichkeit der gewählten Therapie ist eine Voraussetzung dafür, dass eine wirksame Substanz überhaupt beim Patienten zur Anwendung kommen kann. Dieses Kriterium spielt gerade bei Patienten mit einem Krankheitsrückfall und ggf. schon mehrfachen Vortherapien eine entscheidende Rolle (Dimopoulos et al., 2015).

Diagnosestellung des Multiplen Myeloms

Besteht bei Vorliegen typischer Symptome oder entsprechender Laborbefunde der klinische Verdacht auf ein Multiples Myelom, sind weitere diagnostische Schritte notwendig, um die Diagnose mit einer entsprechenden Stadien- und Risikoeinschätzung zu spezifizieren. Maßgeblich sind neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung auch Blutuntersuchungen und bildgebende Verfahren, die gleichermaßen für die Verlaufskontrolle relevant sind.

Im Blut und im Urin kann das M-Protein als krankhaftes Eiweiß identifiziert und quantifiziert werden. Über bildgebende Verfahren wie Computer-Tomographie (CT), Positronen-Emissions-Computer-Tomographie (PET-CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) können Knochenläsionen und ggf. extramedulläre Herde nachgewiesen werden. Eine Knochenmarkpunktion ermöglicht die Quantifizierung der Myelom-Zellen im Knochenmark. Im Rahmen der weiterführenden Differentialdiagnostik sind weitere Untersuchungen notwendig (Tabelle 3-1) (Röllig et al., 2015).

Tabelle 3-1: Diagnostische Methoden

Untersuchungsmaterial	Art der diagnostischen Methode
Blut	Serum-Protein-Elektrophorese Immunfixation <u>Nachweis von</u> M-Protein sowie FLC, Gesamt-Serum-Protein, Serum-Albumin, Kreatinin, Kalzium, Elektrolyte, LDH, β_2 -Mikroglobulin Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
Urin	Urin-Protein-Elektrophorese Immunfixation <u>Nachweis von</u> M-Protein sowie FLC
Knochenmark	Knochenmarkpunktion Zytogenetische Untersuchung und FISH <u>Nachweis von</u> Zählung und Morphologie der Plasmazellen (Ausschluss Amyloide) Chromosomenanalyse
Knochen	Konventionelles Röntgen oder CT ohne Kontrastmittel mit reduzierter Strahlenbelastung
Gesamtkörper	MRT, PET-CT <u>Nachweis von</u> Solitäre oder extramedulläre Plasmozytome
CT: Computer-Tomographie; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; FLC: Free Light Chain; LDH: Laktat-Dehydrogenase; M-Protein: monoklonales Protein; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Computer-Tomographie Quelle: (Röllig et al., 2015)	

Kriterien für die Diagnose Multiples Myelom

Die International Myeloma Working Group (IMWG) hat im Jahr 2015 eine Aktualisierung der Definitionen des Multiplen Myeloms und seiner Vorläuferzustände veröffentlicht. Dabei handelt es sich um die MGUS und das Smoldering Multiple Myelom (SMM). Grund für die Aktualisierung waren neue Erkenntnisse über die das Risiko definierenden Faktoren, aus einem Vorläuferzustand (MGUS und SMM) die Krankheit Multiples Myelom zu entwickeln. Es ist mit diesen neuen Kriterien möglich, in bestimmten Fällen bereits früher als bisher die Diagnose Multiples Myelom zu stellen und damit eine Therapie zu beginnen (Tabelle 3-2) (Rajkumar et al., 2014).

Tabelle 3-2: Kriterien für das Multiple Myelom und Smoldering Multiple Myelom

Kriterien
<p>Definition des Multiplen Myeloms</p> <p>Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie nachgewiesene extramedulläre oder im Knochen befindliche Plasmazytome und eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesene Organschäden, die auf die Proliferation von malignen Plasmazellen zurückgeführt werden können (CRAB-Kriterien), insbesondere <ul style="list-style-type: none"> - Hyperkalzämie: Serum-Kalzium $> 0,25 \text{ mmol/l}$ ($> 1 \text{ mg/dl}$) oberhalb des oberen Normwertes oder $> 2,5 \text{ mmol/l}$ ($> 11 \text{ mg/dl}$) - Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance $< 40 \text{ ml/min}$ oder Serum-Kreatinin $> 177 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \text{ mg/dl}$) - Anämie: Hämoglobinkonzentration $> 20 \text{ g/l}$ unterhalb des unteren Normwertes oder $< 100 \text{ g/l}$ - Knochenläsionen: \geq osteolytische Läsionen (Nachweis durch Röntgen, CT oder PET-CT) <p>Sowie einer der folgenden Biomarker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark $\geq 60\%$ • Ratio der involvierten und nicht-involvierten freien Leichtketten (FLC-Ratio) ≥ 100 • ≥ 1 fokale Läsion (Nachweis durch MRT)
<p>Definition des Smoldering Multiplen Myeloms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales IgG oder IgA $\geq 30 \text{ g/l}$ im Serum oder monoklonales Protein $\geq 500 \text{ mg/24 h}$ Sammelurin und/oder klonale Plasmazellen $10\text{-}60\%$ • Keine Myelom-definierenden Kriterien (s.o.) oder der AL-Amyloidose
<p>AL: systemische Leichtkette; CT: Computer-Tomographie; dl: Deziliter; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; h: Stunde; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; mml: Milliliter; mmol: Millimol; μmol: Mikromol; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Computer-Tomographie; s.o.: siehe oben</p> <p>Quelle: (Rajkumar et al., 2014)</p>

Stadieneinteilung

Im Jahr 2005 wurde das International Staging System (ISS) als prognostischer Wert veröffentlicht. Dieser basiert auf zwei Laborwerten, dem Serumalbumin und dem Serum- β_2 -Mikroglobulin. Anhand dieser Laborwerte ergeben sich drei Stadien (I-III), welche unterschiedliche Prognosen aufweisen. Dieses System wurde 2015 durch die IMWG aktualisiert und um den Einfluss der zytogenetischen Veränderungen wie auch der Serum-Laktat-Dehydrogenase (Serum-LDH) als prognostische Marker erweitert. Die Grundlage für die Berechnung dieses Wertes waren Daten von über 3.000 Patienten. Die drei definierten prognostischen Gruppen (I-III) des revidierten ISS-Wertes (R-ISS) zeigten 5-Jahres-Überlebensraten von 82% (Stage I), 62% (Stage II) und 40% (Stage III) (Tabelle 3-3) (Palumbo et al., 2015).

Tabelle 3-3: Einteilung der R-ISS-Stadien

R-ISS Stadium	Kriterien
I	Serum β_2 -Mikroglobulinwerte <3,5 mg/l Serumalbumin >3,5 g/dl Keine risikoreiche chromosomale Anomalie (del (17p) und/oder t (4;14) und/oder (14;16)) Normale LDH-Werte (unterhalb des oberen Normalwertes)
II	Weder Stadium I oder III
III	Serum β_2 -Mikroglobulin >5,5 mg/l Chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del (17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)) Hohe LDH-Werte (Serum-LDH oberhalb des oberen Normalwertes)

g: Gramm; l: Liter; del: Deletion; dl: Deziliter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: revidierter ISS-Wert; ISS: International Staging System; t: Translokation
Quelle: (Palumbo et al., 2015)

Ansprechen der Erkrankung und Rückfall

Das grundsätzliche Therapieziel für Patienten mit Multiplem Myelom ist die Verlängerung des Überlebens bei bestmöglicher Lebensqualität. Dies wird prinzipiell über das Erreichen einer tiefstmöglichen und dauerhaften Remission mit therapeutischen Interventionen erreicht, die keine negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten hat. In rezidierten Erkrankungsstadien gewinnt die Frage der Verträglichkeit einer Therapie eine immer größere Bedeutung. Bereits erfolgte Vortherapien und individuelle krankheits- und therapieassoziierte Begleiterkrankungen beeinflussen stark die Auswahl der Therapiemöglichkeiten.

Der Erfolg beim Erreichen dieser Therapieziele ist für den Patienten spürbar, indem myelombedingte Symptome rückläufig sind oder gänzlich verschwinden. Dies bedeutet für den Patienten eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Minderung oder Abwesenheit von Symptomen wie Knochenschmerzen, Fatigue und Schwäche durch Anämie. Die Notwendigkeit von Transfusionen oder anderen Therapien der Anämie, Rückgang von Infektionen mit Therapienotwendigkeit, Abwesenheit von Blutungen mit nachfolgenden, belastenden medizinischen Interventionen, Verschwinden von psychiatrischen und kardialen Problemen durch zu viel Kalzium im Blut und mögliche weitere Beschwerden werden vermieden.

Die Überwachung, ob die beschriebenen Therapieziele erreicht werden, erfolgt anhand international konsentierter Parameter. Diese dienen einer frühen Detektion des Ansprechens der Erkrankung und bilden den Rückgang der Krankheit und damit der mit ihr assoziierten Symptome verlässlich ab. Für diese Untersuchung hat die IMWG Kriterien definiert, anhand derer bereits früh erkannt werden kann, ob und in welchem Ausmaß die Therapie wirkt und ggf. Therapieanpassungen erfolgen müssen.

Ein maßgeblicher Parameter ist die Entwicklung der Menge des von den Myelom-Zellen gebildeten M-Proteins. Diese Menge korreliert mit der Tumorlast, d.h. der Menge an malignen Plasmazellen, und ist ein leicht zu erhebender Marker für den Erkrankungsverlauf. Je nach Organbeteiligung können weitere Untersuchungen notwendig werden, um den Verlauf der Erkrankung zu dokumentieren (Tabelle 3-4) (Durie et al., 2006, Kyle and Rajkumar, 2009, Rajkumar et al., 2011).

Tabelle 3-4: IMWG-Kriterien für die Beurteilung des Krankheitsansprechens

Kategorie	Kriterien
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	Zusätzlich zu den geltenden Kriterien für ein CR, müssen für eine sCR die folgenden Bedingungen erfüllt sein: Normales Verhältnis der FLC im Serum, Keine klonalen Plasmazellen im Knochenmark mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz nachweisbar (Klonalität der Plasmazellen wird anhand des κ/λ -Quotienten festgestellt, ein κ/λ -Verhältnis von $>4:1$ oder $<1:2$ definiert das Vorhandensein eines abnormalen Klons; es müssen mindestens 100 Plasmazellen analysiert werden)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	Serum- und Urin-M-Protein nichtnachweisbar (negative Immunfixation) <5% Plasmazellen im Knochenmark Verschwinden von Weichteilplasmozytomen
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	Serum- und/oder Urin-M-Protein in der Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in der Elektrophorese, oder $\geq 90\%$ ige Reduktion des Serum-M-Proteins Urin-M-Protein <100 mg/24 h.
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	$\geq 50\%$ ige Reduktion des Serum-M-Proteins Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24 h Urin entweder um $\geq 90\%$ oder bis auf weniger als 200 mg/24 h Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von $\geq 50\%$ in der Differenz von "betroffener" und "nicht betroffener" FLC erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien) Mindestens 50%ige Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen
Minimales Ansprechen (Minimal Response, MR)	25-49%ige Reduktion des Serum-M-Proteins 50-89%ige Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24 h Urin, welche dabei noch 200 mg/24 h überschreitet 25-49%ige Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen.
Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD)	Weder die Kriterien der CR, VGPR, PR oder MR noch die der Krankheitsprogression werden erfüllt.
CR: Complete Response; FLC: Free Light Chain; h: Stunde; mg: Milligramm; M-Protein: monoklonales Protein; MR: Minimal Response; PR: Partial Response; sCR: stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response Quelle: (Durie et al., 2006, Kyle and Rajkumar, 2009)	

Das Multiple Myelom ist bis heute grundsätzlich eine unheilbare Erkrankung. Nur in sehr seltenen Ausnahmefällen ist durch eine frühe allogene Stammzelltransplantation eine Heilung erreichbar. Entsprechend kann es sowohl unter Therapie zu einem Krankheitsprogress wie auch nach längerer therapiefreier Zeit zu einem Krankheitsrezidiv kommen.

Auch für die Beurteilung dieser Krankheitsrezidive gibt es spezifische Kriterien der IMWG (Tabelle 3-5) (Durie et al., 2006, Kyle and Rajkumar, 2009).

Tabelle 3-5: IMWG-Kriterien für die Beurteilung eines Krankheitsrezidivs

Kategorie	Kriterien
Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD)	<p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen - mit Zunahme von $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 5 g/l; Serum-M-Protein-Zunahme ≥ 10 g/l ist ausreichend zur Klassifikation als PD, wenn der Ausgangswert der M-Komponente ≥ 50 g/l beträgt) und/oder - Urin-M-Protein (absoluter Anstieg um ≥ 200 mg/24 h) und/oder - Für Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Differenz von "betroffener" und "nicht betroffener" FLC (absoluter Anstieg > 10 mg/dl) - Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (der absolute Prozentwert muss $\geq 10\%$ betragen) - Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome oder Zunahme der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome <p>Auftreten einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serumkalzium $> 11,5$ mg/dl oder $> 2,65$ mmol/l), die einzig der proliferativen Plasmazellerkrankung zugeschrieben werden kann</p>
Rezidiv	<p>Ein klinisches Rezidiv muss eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung neuer Plasmozytome im Weichteilgewebe oder Knochenläsionen - Deutlicher Anstieg der Menge an Plasmozytomen oder Knochenläsionen (Anstieg um 50% und mindestens 1 cm) - Hyperkalzämie ($> 11,5$ mg/dl; 2,65 mmol/l) - Abfall des Hb um ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) <p>Anstieg des Serum-Kreatinins um 2 mg/dl oder mehr (≥ 177 mmol/l)</p>
Rezidiv nach kompletter Remission	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederauftreten von Serum- oder Urin-M-Protein in der Immunfixation oder Elektrophorese - Entwicklung von mehr als 5% Plasmazellen im Knochenmark <p>Auftreten weiterer Anzeichen einer Progression (z.B. neue Plasmozytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalzämie)</p>
Refraktärität	Krankheitsprogress während laufender Therapie oder im Zeitraum von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie
<p>cm: Zentimeter; dl: Deziliter; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; M-Protein: monoklonales Protein; PD: Progressive Disease; z.B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (Durie et al., 2006, Kyle and Rajkumar, 2009)</p>	

Kommt es mehr als 60 Tage nach Abschluss einer Therapie zu einem Progress, so spricht man von einem Rezidiv. Erfolgt eine Krankheitsprogression bereits während einer laufenden Therapie oder tritt die Progression nach einem Ansprechen der Erkrankung innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie auf, spricht man von einer refraktären Erkrankung. Refraktärität ist mit einer schlechten Prognose verbunden und neue Wirkmechanismen werden benötigt. Im Falle einer rezidivierten Erkrankung gilt es über eine erneute Therapie zu entscheiden. Im Falle von klinischen Beschwerden liegt eine deutliche Indikation für eine erneute Behandlung vor. Handelt es sich um einen Krankheitsprogress, der sich lediglich an Laborwerten oder bildgebenden Verfahren festmachen lässt, spielt das generelle Progressionspotential (Zytogenetik) und die Dynamik des Rezidivs eine wichtige Rolle für die Entscheidung einer erneuten Therapie.

Insgesamt gilt es immer, den Einfluss einer möglicherweise nebenwirkungsreichen Therapie auf die Lebensqualität im Verhältnis zum möglichen Nutzen für den Patienten abzuwägen (Röllig et al., 2015).

Charakterisierung der Zielpopulation

Daratumumab als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Janssen-Cilag International N.V., 2016).

Die Zielpopulation sind Patienten, die bereits einige Therapieregime mit mindestens zwei Substanzklassen durchlaufen haben, einem PI und einem IMiD, ggf. auch in Kombination mit weiteren Arzneimitteln wie Dexamethason, Melphalan und Prednison und erneut ein Rezidiv erlitten haben oder auf bereits eingesetzte Substanzen refraktär sind. Das Therapieansprechen wird nach Einsatz mehrerer Substanzen, manchmal auch einer erneuten Therapie mit gleicher Substanz (Retherapie) jeweils geringer und die Rezidive treten in immer kürzeren Abständen auf. Die Wahrscheinlichkeit ein erneutes Ansprechen zu erreichen und die Dauer des Ansprechens auszudehnen reduziert sich mit jeder weiteren Therapielinie. Dem liegt eine zunehmende Resistenz der Myelomzellen gegenüber den angewendeten Wirkmechanismen sowie zunehmende krankheits- oder therapieassoziierte Morbiditäten, die in der Folge zu einer Einschränkung der geeigneten Therapieoptionen führen. Kombinationstherapien zeigen auch im Rezidiv eine hohe Wirksamkeit, haben aber gewöhnlich additive toxische Effekte, wodurch sie bei intensiv vortherapierten Patienten mit geringen Knochenmarkreserven nur begrenzt einsetzbar sind. Sinnvoll ist daher die Möglichkeit einer Therapie, die zum einen eine hohe Wirksamkeit auch bei bereits schwer vorbehandelten Patienten erzielt und zum anderen eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Dieses Ziel ist am ehesten mit einer effektiven und verträglichen Monotherapie erreichbar.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Grundsätzliche Behandlungsmöglichkeiten für das Multiple Myelom

Vorrangiges Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil und dem Erhalt einer guten Lebensqualität für den Patienten sowie eine möglichst tiefe und langanhaltende Remission. Grundsätzlich unterscheiden sich die Therapieoptionen je nach Aggressivität der Erkrankung und weiteren, insbesondere auch patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Vortherapien und Komorbiditäten (Palumbo and Anderson, 2011). Erstdiagnostizierte Patienten mit einem guten Gesundheitsstatus erhalten i.d.R. eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Attal et al., 1996, Child et al., 2003). Bei Patienten, die für ein solches Vorgehen nicht geeignet sind, erfolgt eine systemische Therapie mit meistens mehreren Substanzen. Im Falle von ausgeprägten Osteolysen oder extramedullären Manifestationen kommen auch zusätzlich chirurgische und strahlentherapeutische Verfahren in Betracht (Anderson et al., 2016, Palumbo et al., 2009).

Die Therapiemöglichkeiten haben sich für Patienten mit Multiplem Myelom in den letzten 20 Jahren deutlich erweitert und verbessert. Nachdem zuvor über Jahrzehnte nur die klassische Chemotherapie und eine unzureichend wirksame und sehr nebenwirkungsreiche Zytokintherapie zur Verfügung stand, haben sich zwei wesentliche Wirkstoffklassen, PI und IMiD, mit heute mehreren Vertretern je Klasse etabliert. Beide Substanzklassen sind sowohl in der Primärtherapie als auch in der Rezidivtherapie einsetzbar. Die Einführung dieser Substanzen hat sowohl signifikant höhere Ansprechraten als auch eine Verlängerung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens bewirkt (Kumar et al., 2012, Rajkumar, 2016).

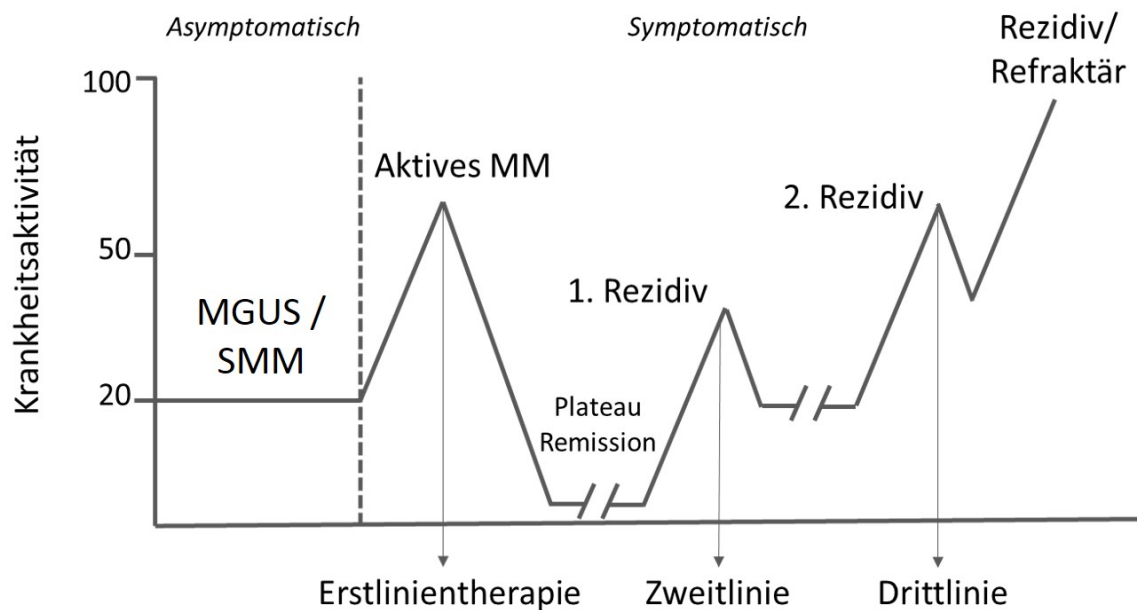
Über diese Wirkmechanismen hinaus sind seit wenigen Monaten weitere Substanzen mit neuartigen Wirkprinzipien für die Rezidivsituation in Deutschland verfügbar. Hierbei handelt es sich um den humanisierten monoklonalen Antikörper Elotuzumab und den Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor Panobinostat. Beide Substanzen sind für ihre Wirksamkeit jedoch auf einen Kombinationspartner aus den beiden erstgenannten Wirkstoffgruppen angewiesen und haben keine therapeutisch relevante Aktivität als Einzelsubstanz (Amgen Europe B.V., 2016, Bristol-Meyers Squibb Company, 2016, Goldschmidt et al., 2014, Kumar et al., 2004).

Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Unabhängig von den eingesetzten Therapieschemata kommen Myelom-Patienten in den späten Erkrankungsstadien in die Situation, dass keine weiteren tumorspezifischen Regime zur Verfügung stehen, da die Patienten bereits refraktär, die Einschränkungen aufgrund der Nebenwirkungen sehr hoch und die Knochenmarkreserven erschöpft sind. Auch in den früheren Therapielinien besteht weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf, da trotz aller bestehenden Optionen die überwiegende Mehrheit der Patienten ein Rezidiv erleidet und im Verlauf daran verstirbt. Insbesondere gut verträgliche, aber dennoch sehr effektive Substanzen ermöglichen die Erweiterung bestehender Kombinationsregime ohne limitierende, additive Toxizitäten.

Durch eine Erstlinientherapie wird in über 90% der Fälle ein Ansprechen erreicht (Goldschmidt et al., 2014). Jedoch kommt es bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten zu einem Rezidiv. Somit bleibt das Multiple Myelom eine unheilbare Erkrankung. Lange Remissionszeiten, bei denen unter Umständen von einer funktionellen Heilung gesprochen werden könnte, sind zurzeit nur für eine Minderheit der Patienten erreichbar. Nach mehreren Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kommt es zu immer kürzeren Phasen der Remission und die Tiefe der Remissionen nimmt stetig ab. Dies spiegelt die zunehmende Resistenz der Erkrankung wider. Diese Resistenzbildung ist mit dem Modell der klonalen Evolution zunehmend verstanden. Unterschiedliche Subklone der Erkrankung widerstehen jeweils verschiedenen Therapieansätzen. Therapiestrategien, die sich gegen ein über alle Therapielinien ubiquitär vorhandenes Merkmal aller Subklone richtet, wie das Oberflächenprotein CD38, bilden den optimalen Ansatz zur Überwindung dieser Resistenzen.

Nach mehreren Therapielinien ist die Kapazität des Knochenmarks zur Blutbildung häufig nachhaltig geschädigt und reduziert (Kumar et al., 2004). Neben den entwickelten Resistenzen limitiert auch dieser Umstand, neben weiteren therapie- und krankheitsassoziierten Faktoren, die Auswahl probater Therapieoptionen. Diese Umstände tragen dazu bei, dass ein tiefes Ansprechen bis hin zum kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (stringent Complete Response; sCR) kaum noch erreicht werden kann, obgleich das auch in der Situation der schwer vorbehandelten Patienten ein wünschenswertes und für den Patienten sehr vorteilhaftes Ergebnis darstellt. Ein exemplarischer Krankheitsverlauf eines Myelom-Patienten wird schematisch in Abbildung 3-1 dargestellt.

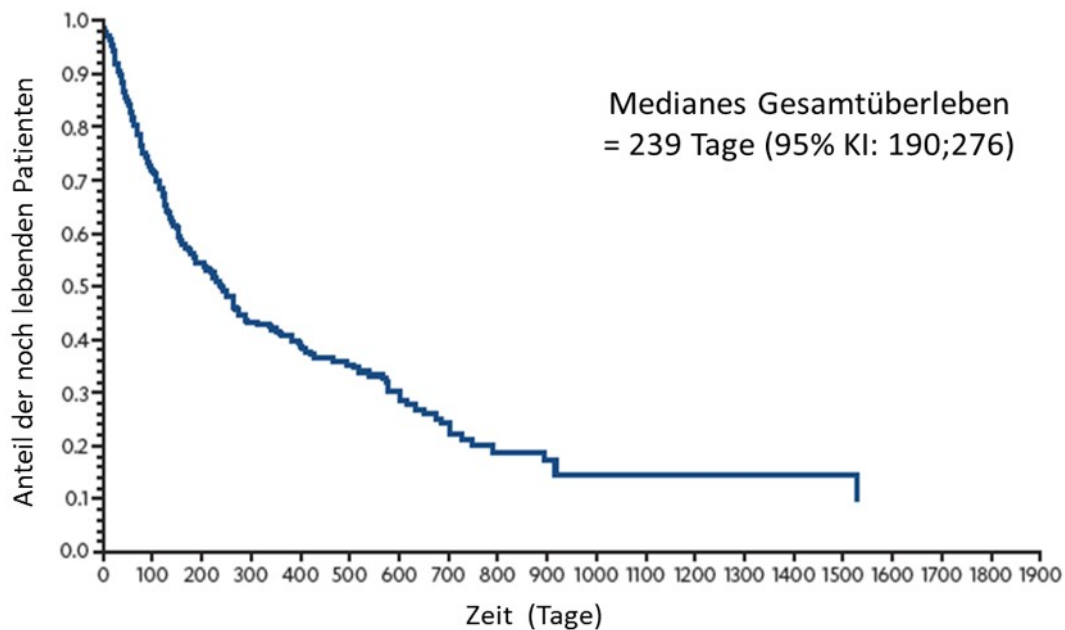


Quelle: modifiziert (Hajek, 2013)

Abbildung 3-1: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung

Insbesondere die Behandlung von Patienten mit einer Erkrankung, die im Rezidiv refraktär ist, stellt aus den angeführten Gründen eine besondere therapeutische Herausforderung dar.

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten, die refraktär auf Bortezomib oder Lenalidomid waren beträgt nur neun Monate (Kumar et al., 2012). Patienten mit mehr als drei Therapielinien oder einer doppelten Refraktärität gegen einen PI und einen IMiD wiesen in einer Auswertung von US-Registerdaten ein medianes Gesamtüberleben von acht Monaten (239 Tagen) auf (Abbildung 3-2) (Usmani et al., 2015).



Quelle: modifiziert (Usmani et al., 2015)

Abbildung 3-2: Patienten mit mehr als drei Therapielinien oder einer doppelten Refraktärität gegen einen PI und einen IMiD

Diese Daten weisen auf einen extrem hohen medizinischen Bedarf hin, diesen Patienten neue Therapieoptionen zu bieten. Selbst die zunehmende Verfügbarkeit von Therapiealternativen mündet für viele Patienten in einer multiresistenten Krankheitssituation und einer deutlichen Beeinträchtigung durch den langen Krankheits- und Therapieverlauf.

Neue Therapieoption mit zielgerichtetem Antikörper mit Aktivität als Einzelsubstanz

Daratumumab ist der weltweit erste zugelassene humane monoklonale CD38 Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms. Dieses Oberflächenprotein wird von Myelom-Zellen deutlich überexprimiert. Daratumumab wurde in den Studien SIRIUS und GEN501 auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die bereits mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Studienpopulation hatte im Median bereits fünf Vortherapien erhalten und nahezu alle Patienten waren refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD (Lokhorst et al., 2015, Lonial et al., 2016). Anhand dieser pivotalen Studien konnte gezeigt werden, dass Daratumumab bei diesem stark vorbehandelten Patientenkollektiv bei 83% der Patienten mindestens eine Stabilisierung der Erkrankung erreichte. Ein formales Ansprechen nach IMWG-Kriterien (\geq PR) wurde bei fast einem Drittel der Patienten beobachtet (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass Daratumumab als Monotherapie bei Patienten in diesem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu einem kompletten Ansprechen führen kann, was in 3% der Fälle gelang.

Bei drei Studienteilnehmern bestätigte sich sogar ein stringentes komplettes Ansprechen, was bedeutet, dass auch mit sehr sensitiven Methoden die Erkrankung nicht mehr nachweisbar war. Diese Remissionstiefe bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit einer Einzelsubstanz wurde bislang bei keiner anderen Therapie beobachtet.

Die Remissionsrate und –tiefe war konsistent über verschiedene Risikogruppen (Zytogenetik, Refraktärität, Alter, Anzahl der Vortherapien, Nierenfunktion). Dies bietet einen Hinweis darauf, dass der völlig neuartige Wirkmechanismus unabhängig von vorbestehenden Risiko- und Resistenzfaktoren an der Myelom-Zelle angreift und somit vorbestehende Resistenzen überwinden kann. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 7,6 Monate. Dies übersetzte sich in ein medianes Gesamtüberleben von 20,1 Monaten. Die in Modul 2 beschriebenen immunologischen Wirkkomponenten können als Ursache für das in diesem Kollektiv sehr lange Gesamtüberleben diskutiert werden. Setzt man diese 20,1 Monate Gesamtüberleben in den Kontext der zuvor beschriebenen Daten aus Registern, so wird auch bei einer einfachen Gegenüberstellung der unterschiedlichen Datenquellen deutlich, dass Daratumumab eine Therapielücke schließt, mit einem erheblichen Zusatznutzen für die Patienten mit intensiv vorbehandeltem Myelom. Gleichermäßen trifft dies zu, wenn man diese Daratumumab-Studien im Kontext vergleichbarer Untersuchungen mit anderen Substanzen betrachtet.

Daratumumab weist als zielgerichteter monoklonaler humaner Antikörper ein sehr gutes und nebenwirkungsarmes Sicherheitsprofil auf. Die Behandlung mit einem zielgerichteten, monoklonalen humanen Antikörper als Monotherapie entbehrt der zusätzlichen Toxizität eines Kombinationspartners und ermöglicht die Behandlung von Patienten, die sonst schwer für nebenwirkungsreiche Therapieregime zugänglich wären. Die Rate an hämatologischen Toxizitäten ist gering, die Stammzellreserve wird nicht angegriffen. Das mediane Gesamtüberleben von 20,1 Monaten im Vergleich zu dem heutigen Standard von acht oder neun Monaten (Usmani et al., 2015) abgeleitet aus Registern und Studien, zeigt deutlich einen Überlebensvorteil von bis zu über einem Jahr mit hohem Mehrwert für Patienten ohne existierende Therapiealternativen. Die Therapie mit einem zielgerichteten humanen monoklonalen Antikörper gut verträglich und trägt hiermit zur Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Innerhalb der Gesamtheit der verschiedenen Krebserkrankungen überwiegen solide Tumore wie Brust-, Lungen- oder Darmkrebs gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien. Innerhalb dieser heterogenen und facettenreichen Krankheitsgruppe ist das Multiple Myelom die zweithäufigste Erkrankung (Robert Koch-Institut, 2015).

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister existiert in Deutschland nicht. Auch andere Datenquellen, die vollständige Informationen über die Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland geben, sind nicht vorhanden. Daher ist es nur möglich sich der Inzidenz und Prävalenz in dieser Indikation über eine Schätzung zu nähern. Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) ist momentan nicht absehbar, wann das Ziel einer flächendeckenden und vollzähligen Erfassung von Krebserkrankungen in Deutschland erreicht sein wird, die aus einer Schätzung eine Zählung machen (Robert Koch-Institut, 2013).

Alle zwei Jahre wird der Bericht „Krebs in Deutschland“ vom Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlicht. Die in der aktuellen Fassung dargestellten Ergebnisse fassen Erkrankungen mit dem Code ICD-10 C90 zusammen. Dieser ICD-10-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) umfasst die Diagnose Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen, die neben dem Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) auch die Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (ICD-10 C90.3) einschließen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2016). Im aktuellen Bericht des RKI wird der Begriff „Multiples Myelom“ synonym für die gesamte Diagnosegruppe ICD-10 C90 verwendet (Robert Koch-Institut, 2015). Zusätzlich bieten die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein eine Aufspaltung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 und ICD-10 C90.3 an. Für das Jahr 2012 liegen in diesen Krebsregistern 2.761 ICD-10 C90 inzidente Fälle vor. Dies entspricht knapp der Hälfte der gemeldeten Neuerkrankungen des RKIs auf Bundesebene. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90), entfallen 95,2% (91,4%-97,7%) auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom).

Es bestehen keine Hinweise, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht. Daher werden nachfolgend bundesweit gerundet 5% von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 abgezogen, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.

Aktuelle Inzidenz des Multiplen Myeloms

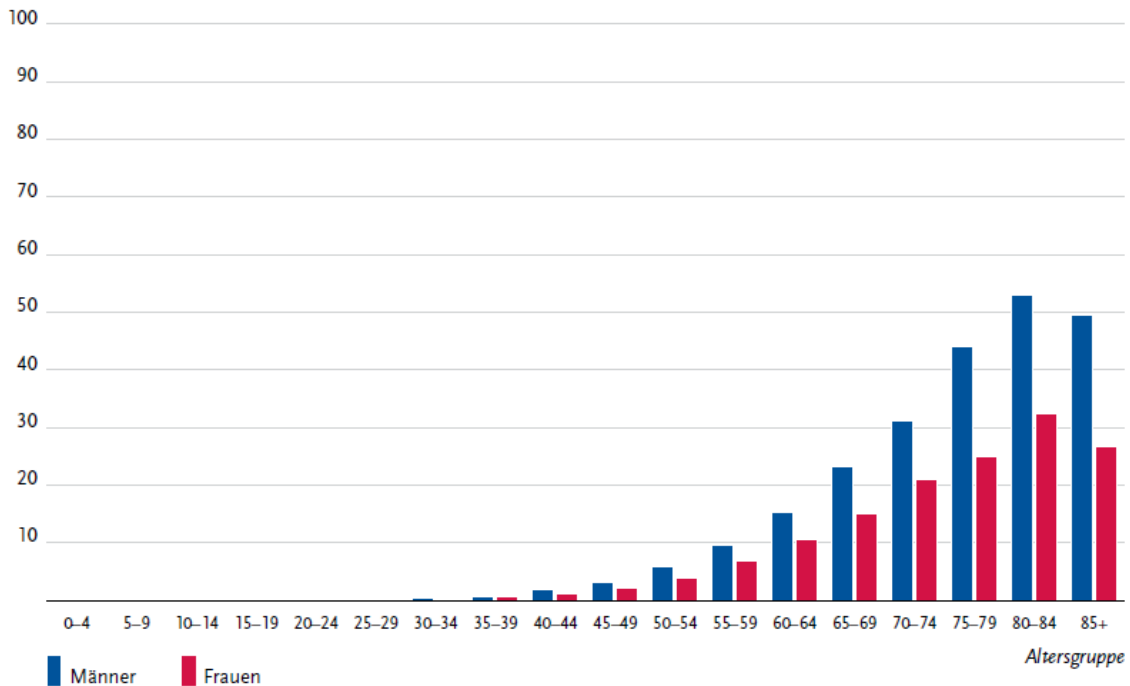
Entsprechend den aktuellen publizierten Daten des RKI lag die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2012 an einer ICD-10 C90 Diagnose neuerkrankt sind, bei 3.490 Männern und 2.850 Frauen und ist im Vergleich zum Berichtsjahr 2011 nahezu konstant geblieben (Robert Koch-Institut, 2015). Die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2011 mit 6.500 und im Jahr 2012 mit insgesamt 6.340 berichtet. Die standardisierte Erkrankungsrate (altersstandardisiert nach der alten Europabevölkerung) lag für Männer im Jahr 2011 bei 6,1/100.000 und im Jahr 2012 bei 5,8/100.000. Für Frauen lag die altersstandardisierte Rate in den genannten Jahren bei 3,9/100.000 bzw. bei 3,7/100.000 (Tabelle 3-6). Für den Zeitraum von 2013 bis 2016 liegen keine Zahlen zur geschlechts- und altersspezifischen Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland vor. Das RKI gibt jedoch eine Prognose für das Jahr 2016 an (Robert Koch-Institut, 2015).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90), des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) und standardisierte Erkrankungsraten

	2011			2012			Prognose für 2016		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
ICD-10 C90	3.560	2.940	6.500	3.490	2.850	6.340	3.800	3.000	6.800
Davon: ICD-10 C90.0^a	3.382	2.793	6.175	3.316	2.708	6.024	3.610	2.850	6.460
Standardisierte Erkrankungsrate (je 100.000 Personen)	6,1	3,9	k.A.	5,8	3,7	k.A.	5,8	3,9	k.A.

a: Basierend auf der Analyse, dass 95,2% der Patienten aus der Gruppe ICD-10 C90 auf die Diagnosegruppe ICD-10 C90.0 entfallen, wurden 5% (gerundeter Wert) abgezogen.
 ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; k.A.: keine Angabe
 Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015)

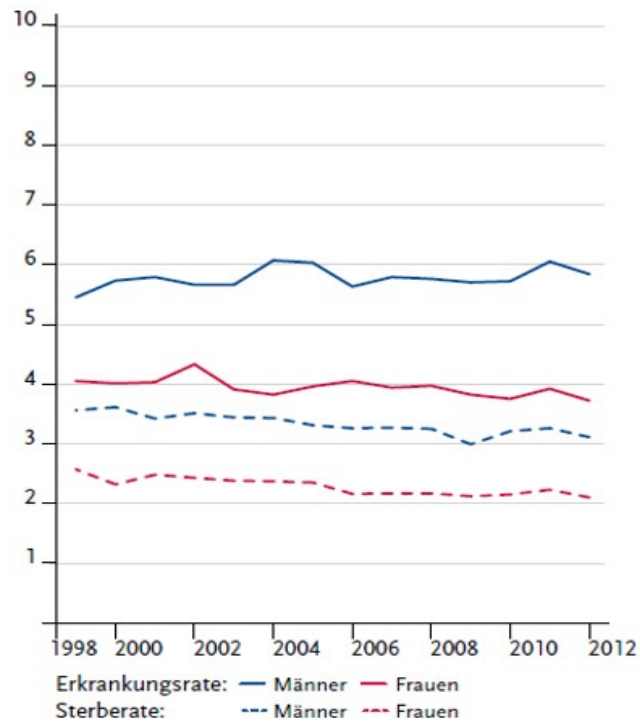
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter stark an (Abbildung 3-3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (Robert Koch-Institut, 2015).



Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015)

Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2011-2012 je 100.000)

Die RKI-Daten zeigen, dass die altersstandardisierten Erkrankungsrate zwischen 1999 und 2012 bei Männern und Frauen nahezu konstant sind, während die Sterberate bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sind (Abbildung 3-4) (Robert Koch-Institut, 2015). In den vergangenen zehn Jahren ist die durchschnittliche Zeit von Diagnosestellung bis zum Tod um 1,5 Jahre gestiegen (2001-2005: 4,6 Jahre, 2006 bis 2010: 6,1 Jahre) (Kumar et al., 2014).



Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015)

Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012

5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms

Das RKI hat basierend auf den Daten von 2011-2012 errechnet, dass fünf Jahre nach der Erstdiagnose noch ca. 40% der Patienten und nach zehn Jahren noch ca. 22% der Patienten leben. Auch wenn aktuell verschiedene Therapieoptionen angeboten werden können, so ist eine Heilung grundsätzlich nicht bzw. nur in sehr seltenen Ausnahmefällen möglich (Tabelle 3-7) (Robert Koch-Institut, 2015).

Tabelle 3-7: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2011-2012

	2011			2012		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen ICD-10 C90	3.560	2.940	6.500	3.490	2.850	6.340
5-Jahres-Prävalenz ICD-10 C90	10.200	8.400	18.600	10.500	8.400	18.900
Davon: 5-Jahres-Prävalenz ICD-10 C90.0^a	9.690	7.980	17.670	9.975	7.980	17.955

a: Geschätzt; basierend auf der Analyse, dass 95,2% der Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden gerundet 5% abgezogen. Dieses Vorgehen scheint probat, da sich Unterschiede, wie z.B. die besseren Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit einer C90.3 (solitäres Plasmozytom) Diagnose gegenüber den schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit einer C90.1 (Plasmazellenleukämie) ausgleichen.

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; z.B.: zum Beispiel

Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015)

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

Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2021

Die Berechnung der Inzidenz für die nächsten fünf Jahre ist mit großen Unsicherheiten verbunden, da keine ausreichende Datenbasis zur Verfügung steht, aus der sich eine eindeutige Ableitung ergibt. Sie können daher sowohl eine Unter- als auch Überschätzung bilden, stellen jedoch aus Sicht von Janssen die beste Abschätzung dar.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Bevölkerungsentwicklung prognostiziert das RKI für das Jahr 2016 eine steigende Anzahl von Neuerkrankungen mit 3.800 Männern und 3.000 Frauen. Um die nächsten fünf Jahre zu prognostizieren, werden die Zahlen der interaktiven Datenbankabfrage des ZfKD für die letzten fünf Jahre zugrunde gelegt. Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate beträgt 1,0% zwischen 2008 und 2012. Wird diese weiter fortgeführt, so ergeben sich für die Diagnosegruppe ICD-10 C90 und ICD-10 C90.0 folgende Zahlen für die kommenden fünf Jahre (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0), für die Jahre 2016-2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Weiblich	3.000	3.030	3.060	3.091	3.122	3.153
Männlich	3.800	3.838	3.876	3.915	3.954	3.994
Gesamt	6.800	6.868	6.936	7.006	7.076	7.147
Davon: Neuerkrankungen ICD-10 C90.0^a	6.460	6.525	6.589	6.656	6.722	6.790

a: Geschätzt; basierend auf der Analyse, dass 95,2% der Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden gerundet 5% abgezogen.

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Quelle: eigene Berechnungen

Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2021

Aktuelle Angaben zur Prävalenz des Multiplen Myeloms basierend auf Krebsregisterdaten oder Primärliteratur sind für Deutschland nicht vorhanden. Die letzte verfügbare Angabe des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz basiert auf Daten aus dem Jahr 2012. Für eine Schätzung der Prävalenz im Jahr 2021 wurde das analoge Vorgehen zur Berechnung der Inzidenz gewählt. Die durchschnittliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz beträgt 2,3% (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen und des Multiplen Myeloms für die Jahre 2016-2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Weiblich	9.200	9.411	9.628	9.849	10.076	10.308
Männlich	11.500	11.764	12.035	12.312	12.595	12.885
Gesamt	20.700	21.175	21.663	22.161	22.671	23.193
Davon: Neuerkrankungen ICD-10 C90.0^a	19.665	20.116	20.580	21.053	21.537	22.033

a: geschätzt; basierend auf der Analyse, dass 95,2% der Patienten aus der Gruppe C90 auf die Diagnosegruppe C90.0 entfallen, wurden gerundet 5% abgezogen. Dieses Vorgehen scheint probat, da sich Unterschiede, wie z.B. die besseren Überlebenschancen von Patienten mit einer C90.3 (solitäres Plasmozytom) Diagnose gegenüber den schlechteren Überlebenschancen von Patienten mit einer C90.1 (Plasmazellenleukämie) ausgleichen.

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; z.B.: zum Beispiel

Quelle: eigene Berechnungen

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab	ca. 2.638	≥2.300
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Das Indikationsgebiet von Daratumumab ist sehr spezifisch und umfasst die Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Aus publizierten und öffentlich verfügbaren Quellen lässt sich die Zielpopulation nicht quantifizieren. Selbst zu einzelnen Schritten, wie z.B. die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, oder Patienten, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, existieren keine ausreichend validen und anerkannten Quellen. Selbst die Bestimmung des Anteils der Patienten mit einem Multiplem Myelom (Abschnitt 3.2) erfolgt auf Basis von Annahmen, da keine Daten auf Bundesebene verfügbar sind. Dieser Tatsache sind auch der G-BA und das IQWiG in bisherigen Bewertungsverfahren gefolgt.

Für das vorliegende Dossier wird auf diese bereits getroffenen Beschlüsse für die zu quantifizierende Zielpopulation von Daratumumab zurückgegriffen, da sie den aktuellen Stand wiedergeben.

Relevant sind in diesem Zusammenhang die Verfahren zu den Wirkstoffen Pomalidomid und Panobinostat, für die eine nahezu identische Zielpopulation quantifiziert worden ist. Die zugrundeliegenden Indikationsgebiete weisen minimale Unterschiede auf, die jedoch so geringfügig sind, dass der G-BA bezüglich der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu einem gleichen Schluss kam („ca. 2.300 Patienten“) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b). Die Beschlüsse basieren auf Dossiereinreichungen mit Verfahrensbeginn 01. Oktober 2015 und einer Beschlussfassung am 17. März 2016. Da die Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms pro Jahr eine steigende Tendenz aufweist, ist davon auszugehen, dass die 2.300 Patienten für das vorliegende Dossier eine Untergrenze bilden.

In Tabelle 3-10 werden sowohl die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation als auch die Patienten in der GKV-Population angegeben. Die Anzahl der GKV-Patienten entspricht den ca. 2.300 Patienten der oben zitierten G-BA-Beschlüsse. Der Anteil der GKV-Population liegt bei 87,2%, basierend auf 70,7 Millionen GKV-Versicherten (Stand 2016) bei einer Bevölkerungszahl von 81,8 Millionen (Stand 2015) in Deutschland (Bundesministerium für Gesundheit, 2016, Statistisches Bundesamt, 2016). Daraus ergeben sich ca. 2.638 Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit 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.	erheblich	≥2.300
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im zugelassenen Anwendungsgebiet von Daratumumab ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens erheblich.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen, die in Abschnitt 3.2 herangezogen wurden, umfassen folgende Quellen: Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbücher, Fachinformationen, Leitlinien, Veröffentlichungen des RKI und Landeskrebsregister sowie Datenbanken des ZfKD und verschiedener Landeskrebsregister. Für den Abschnitt 3.2.5 wurden neben Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes auch zwei G-BA-Beschlüsse referenziert. Die Suche erfolgte unsystematisch als Handsuche. Die Daten wurden zuletzt am 02. Mai 2016 verifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B.V. 2016. *Fachinformation Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 02/2016).*
2. Anderson, K. C., Alsina, M., Atanackovic, D., Biermann, J. S., Chandler, J. C., Costello, C., et al. 2016. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016.* J Natl Compr Canc Netw. 14, 389-400.
3. Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M., Sotto, J. J., Fuzibet, J. G., Rossi, J. F., et al. 1996. *A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma (Interroupe Francais du Myelome).* New England Journal of Medicine. 335, 91-97.
4. Birgegard, G., Gascon, P. & Ludwig, H. 2006. *Evaluation of Anaemia in Patients with Multiple Myeloma and Lymphoma: Findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY.* European Journal of Haematology. 77, 378-386.
5. Bristol-Meyers Squibb Company. 2016. *Fachinformation Empliciti® 300mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 05/2016).*
6. Bundesministerium für Gesundheit. 2016. *Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln (Stand: 09/2012).*
7. Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G., Bell, S. E., Hawkins, K., et al. 2003. *High-Dose Chemotherapy With Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma.* New England Journal of Medicine. 348, 1875-1883.
8. Delgado-Calle, J., Bellido, T. & Roodman, G. D. 2014. *Role of Osteocytes in Multiple Myeloma Bone Disease.* Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 8, 407-413.
9. Deng, S., Xu, Y., An, G., Sui, W., Zou, D., Zhao, Y., et al. 2015. *Features of Extramedullary Disease of Multiple Myeloma: High Frequency of p53 Deletion and Poor Survival: A Retrospective Single-Center Study of 834 Cases.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 15, 286-291.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2013. *Multiple Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: 09/2013).*
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. 2016. *ICD-10-GM Version 2016 [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-c81-c96.htm> [Accessed April 27th 2016]*
12. Dimopoulos, M. A., Terpos, E., Chanan-Khan, A., Leung, N., Ludwig, H., Jagannath, S., et al. 2010. *Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group.* Journal of Clinical Oncology. 28, 4976-4984.
13. Dimopoulos, M. A., Terpos, E., Niesvizky, R. & Palumbo, A. 2015. *Clinical Characteristics of Patients With Relapsed Multiple Myeloma.* Cancer Treatment Reviews. 41, 827-835.

14. Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., et al. 2006. *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. *Leukemia*. 20, 1467-1473.
15. Eby, C. S. 2007. *Bleeding and Thrombosis Risks in Plasma Cell Dyscrasias*. Hematology American Society of Hematology Education Program. 158-164.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. *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 - Panobinostat. (Stand: 03/2016)*.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. (Stand: 03/2016)*.
18. Goldschmidt, H. 2011. *Das Multiple Myelom (Plasmozytom) - Diagnose und Therapie*, UNI-MED Verlag AG.
19. Goldschmidt, H., Raab, S.-M., Neben, K., Weisel, K. & Schmidt-Wolf, I. G. H. 2014. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. *Der Onkologe*. 20, 250-256.
20. Hajek, R. 2013. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure*. *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress*
21. Holland, J. R., Hosley, H., Scharlau, C., Carbone, P. P., Frei, E., 3rd, Brindley, C. O., et al. 1966. *A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma*. *Blood*. 27, 328-342.
22. Janssen-Cilag International N.V. 2016. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 06/2016)*.
23. Jelinek, T., Kryukov, F., Rihova, L. & Hajek, R. 2015. *Plasma Cell Leukemia: From Biology to Treatment*. *European Journal of Haematology*. 95, 16-26.
24. Korst, D. R., Clifford, G. O., Fowler, W. M., Louis, J., Will, J. & Wilson, H. E. 1964. *Multiple Myeloma - II. Analysis of Cyclophosphamide Therapy in 165 Patients*. *Jama*. 189, 758-762.
25. Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., et al. 2014. *Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma: Changes in Early Mortality and Outcomes in Older Patients*. *Leukemia*. 28, 1122-1128.
26. Kumar, S. K., Lee, J. H., Lahuerta, J. J., Morgan, G., Richardson, P. G., Crowley, J., et al. 2012. *Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy With IMiDs And Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study*. *Leukemia*. 26, 149-157.
27. Kumar, S. K., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et al. 2008. *Improved Survival in Multiple Myeloma and the Impact of Novel Therapies*. *Blood*. 111, 2516-2520.
28. Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., et al. 2004. *Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma*. *Mayo Clinic Proceedings*. 79, 867-874.
29. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. 2009. *Criteria for Diagnosis, Staging, Risk Stratification and Response Assessment of Multiple Myeloma*. *Leukemia*. 23, 3-9.

30. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F. & Melton, L. J., 3rd. 2004. *Long-Term Follow-Up of 241 Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: The Original Mayo Clinic Series 25 Years Later*. Mayo Clinic Proceedings. 79, 859-866.
31. Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., et al. 2009. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Consistently Precedes Multiple Myeloma: A Prospective Study*. Blood. 113, 5412-5417.
32. Lokhorst, H. M., Plesner, T., Laubach, J. P., Nahi, H., Gimsing, P., Hansson, M., et al. 2015. *Targeting CD38 With Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma*. The New England Journal of Medicine. 373, 1207-1219.
33. Lonial, S., Weiss, B. M., Usmani, S. Z., Singhal, S., Chari, A., Bahlis, N. J., et al. 2016. *Daratumumab Monotherapy in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial*. The Lancet.
34. Morgan, G. J., Walker, B. A. & Davies, F. E. 2012. *The Genetic Architecture of Multiple Myeloma*. Nature Reviews Cancer. 12, 335-348.
35. Palumbo, A. & Anderson, K. 2011. *Multiple Myeloma*. The New England Journal of Medicine. 364, 1046-1060.
36. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al. 2015. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. Journal of Clinical Oncology. 33, 2863-2869.
37. Palumbo, A., Rajkumar, S. V., San Miguel, J. F., Larocca, A., Niesvizky, R., Morgan, G., et al. 2014. *International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment and Supportive Care of Patients With Myeloma not Eligible for Standard Autologous Stem Cell Transplantation*. Journal of Clinical Oncology. 32, 587-600.
38. Palumbo, A., Sezer, O., Kyle, R., Miguel, J. S., Orłowski, R. Z., Moreau, P., et al. 2009. *International Myeloma Working Group Guidelines for the Management of Multiple Myeloma Patients Ineligible for Standard High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem Cell Transplantation*. Leukemia. 23, 1716-1730.
39. Pratt, G., Goodyear, O. & Moss, P. 2007. *Immunodeficiency and Immunotherapy in Multiple Myeloma*. British Journal of Haematology. 138, 563-579.
40. Rajkumar, S. V. 2016. *Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances*. American Journal of Hematology. 91, 90-100.
41. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., et al. 2014. *International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma*. Lancet Oncology. 15, e538-548.
42. Rajkumar, S. V., Harousseau, J. L., Durie, B., Anderson, K. C., Dimopoulos, M., Kyle, R., et al. 2011. *Consensus Recommendations for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood. 117, 4691-4695.
43. Robert Koch-Institut. 2013. *Inzidenzschätzung* [Online]. Robert Koch-Institut,. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html [Accessed April 27th 2016]
44. Robert Koch-Institut. 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe

45. Röllig, C., Knop, S. & Bornhauser, M. 2015. *Multiple Myeloma*. *Lancet*. 385, 2197-2208.
46. Statistisches Bundesamt. 2016. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Accessed May 11th 2016]
47. Sternlicht, H. & Glezerman, I. G. 2015. *Hypercalcemia of Malignancy and New Treatment Options*. *Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management*. 11, 1779-1788.
48. Terpos, E., Berenson, J., Raje, N. & Roodman, G. D. 2014. *Management of Bone Disease in Multiple Myeloma*. *Expert Review of Hematology*. 7, 113-125.
49. Usmani, S., Desai, A., Ahmadi, T., Ng, Y., Sung, G. & Mehra, M. 2015. *Analysis of Overall Survival in Multiple Myeloma Patients with ≥ 3 Lines of Therapy Including a PI and an IMiD or Double Refractory to a PI and an IMiD Using Real-World Data*. 20th Congress of the European Hematology Association, Wien, Austria. unpublished data.
50. Wirk, B. 2011. *Renal Failure in Multiple Myeloma: A Medical Emergency*. *Bone Marrow Transplantation*. 46, 771-783.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in der Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z.B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z.B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Daratumumab	Erwachsene 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.	Kontinuierlich in Zyklen <u>Dosierung</u> 16mg/kg KG vierwöchentliche Behandlungszyklen (jeweils an Tag 1) (Initialdosierung: zusätzliche Gabe in Woche 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 19, 23 (jeweils an Tag 1))	13 Behandlungen (Initialdosierung: +10 Behandlungen)	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; z.B.: zum Beispiel</p>				

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Daratumumab basieren auf der Fachinformation von Darzalex® (Janssen-Cilag International N.V., 2016). Daratumumab ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in vierwöchentlichen Zyklen mit einer Dosierung von 16 mg/kg KG durch Infusion des Wirkstoffs an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus. Aufgrund dieses Therapieschemas werden regulär 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr zu Grunde gelegt. In der Phase der Initialdosierung erfolgt eine zusätzliche Therapie mit Daratumumab in den Wochen 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 19, 23 (jeweils an Tag 1). Die Therapie mit Daratumumab wird kontinuierlich durchgeführt. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben (Janssen-Cilag International N.V., 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Daratumumab	Erwachsene 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.	<u>Dosierung</u> 16 mg/kg KG in vierwöchentlichen Behandlungszyklen (jeweils Tag 1) (Initialdosierung: zusätzliche Gabe in Woche 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 19, 23 (jeweils Tag 1))	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Daratumumab	Erwachsene 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.	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)	16 mg/kg KG 1.120 mg je Dosis ^a 14.560 mg pro Jahr (Initialdosierung: +1.120 mg je Dosis ^a 11.200 mg pro Jahr)	365 DDD à 39,89 mg ^b 14.560 mg/Jahr/Patient (Initialdosierung: +281 DDD à 39,89 mg ^b 11.200 mg/Jahr/Patient)
<p>a: Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 70 kg (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2016b).</p> <p>b: Aufgerundet auf die 2. Dezimalstelle.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Das Dosierungsschema ist der Fachinformation von Darzalex[®] entnommen (Janssen-Cilag International N.V., 2016). Die DDD wird in Deutschland vom DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) die amtliche Fassung der Anatomisch-technisch-chemischen (ATC)-Klassifikation mit definierten Tagesdosen gemäß § 73 Absatz 8 SGB V herausgegeben. Das DIMDI orientiert sich dabei an den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO). Bei der DDD handelt es sich per Definition der WHO und des DIMDI um die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der jeweiligen Hauptindikation für Erwachsene (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2016a, World Health Organization, 2009). Jedoch haben weder die WHO noch das DIMDI eine definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) für Daratumumab (ATC-Code L01XC24) festgelegt, sodass diese anhand des in der Fachinformation von Darzalex[®] vorgeschriebenen Dosierungsschemas berechnet wird (Janssen-Cilag International N.V., 2016).

Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Körpermaße eines Standardpatienten, der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) und dem DIMDI mit einem Körpergewicht (KG) von 70 kg ausgewiesen wird (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2016a, Wissenschaftliches Institut der AOK, 2016b). Je Gabe wird mit 16 mg/kg KG Daratumumab dosiert, sodass die Wirkstoffmenge je Dosis für einen Standardpatienten 1.120 mg Daratumumab beträgt. Diese Wirkstoffmenge wird pro Infusion an jedem Behandlungstag zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Daratumumab erfolgt jeweils am ersten Tag eines jeden vierwöchentlichen Zyklus. Daraus ergeben sich 13 Behandlungstage pro Jahr. In der Phase der Initialdosierung erfolgen zehn zusätzliche Behandlungstage mit Daratumumab in den Wochen 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 19, 23 jeweils an Tag 1. Rein rechnerisch stellen sich damit $365 \text{ DDD} \div 39,89 \text{ mg pro Jahr} = 9,15$ dar ((1.120 mg je Dosis x 13 Behandlungstage)/365 Tage im Jahr=39,89 mg)

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen verfügbar: Darzalex[®] 100 mg, N1, eine Durchstechflasche und Darzalex[®] 400 mg, N1, 1 Durchstechflasche (Janssen-Cilag International N.V., 2016).

Bei Zugrundelegung der größeren Packung Darzalex[®] 400 mg, N1, ergibt sich bei 13 Behandlungstagen pro Jahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.560 mg. Diese Wirkstoffmenge kann aus 37 Ampullen (14.560 mg/400 mg=36,4 Ampullen) entnommen werden. In der Phase der Initialdosierung werden einmalig weitere 28 Ampullen benötigt (11.200 mg/400 mg=28 Ampullen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Daratumumab (Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück)	2.858,65 €	2.696,89 €
Daratumumab (Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück)	722,26 €	681,11 €
€ Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm		

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

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen im Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (Janssen-Cilag International N.V., 2016).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 722,26 € (Lauer-Fischer GmbH, 2016). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d.h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (Stand: 05/2016) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU). Der ApU für Darzalex® 100 mg, beträgt 562,58 € sodass sich ein Herstellerrabatt von 7% in Höhe von 39,38 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,77 € Apothekenrabatt und 39,38 € Herstellerrabatt von dem AVP von 722,26 € abzuziehen, sodass sich ein Netto-AVP von 681,11 € errechnet. Ausgehend von dem Netto-AVP für Darzalex® 100 mg ergibt sich ein Milligrammpreis von 6,81 €

Der AVP für Darzalex[®] 400 mg, N1 beträgt 2.858,65 € (Lauer-Fischer GmbH, 2016). Von diesem AVP sind ebenfalls der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des ApU und der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Der ApU für Darzalex[®] 400 mg, beträgt 2.285,50 €, sodass sich ein 7% Herstellerrabatt in Höhe von 159,99 € ergibt. Insgesamt sind somit auch für diese Packung Daratumumab 1,77 € Apothekenrabatt sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 159,99 € von dem AVP von 2.858,65 € abzuziehen, sodass sich ein Netto-AVP von 2.696,89 € errechnet. Ausgehend von dem Netto-AVP für Darzalex[®] 400 mg ergibt sich ein Milligrammpreis von 6,74 €

Die Therapiekosten für Daratumumab werden im Folgenden anhand der wirtschaftlichsten Packungsgröße, Darzalex[®] 400 mg, N1, berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
Daratumumab	Erwachsene 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.	Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	1	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)
		Prä-Medikation mit Diphenhydramin	1	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)
		Prä-Medikation mit Prednisolon	1	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)
		Prä-Medikation mit Paracetamol	1	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)
		Post-Medikation mit Methylprednisolon	2	26 (Initialdosierung: +20 Behandlungen)
bzw.: beziehungsweise; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für eine Therapie mit Daratumumab zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Darzalex® i.V.m. dem aktuellen EBM-Katalog (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) und der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V., 2009, GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V., 2015, Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2016).

Daratumumab wird als intravenöse Infusion über einen je nach Behandlungszeitpunkt zu variierenden Zeitraum gegeben. Die erste Infusion dauert durchschnittlich 6,5 Stunden, die zweite Infusion wird durchschnittlich über vier Stunden gegeben und alle weiteren Infusionen nehmen durchschnittlich 3,25 Stunden in Anspruch (Janssen-Cilag International N.V., 2016). Aufgrund dieser Dauer ist es möglich die EBM Ziffer 01511 je Infusion abzurechnen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2016).

Der Fachinformation von Darzalex® können folgende Hinweise zur Begleitmedikation entnommen werden (Janssen-Cilag International N.V., 2016):

Prä-Medikation

- Kortikosteroid i.v. (Methylprednisolon 100 mg bzw. Äquivalent) (Rotexmedica GmbH Arzneimittel-Werk, 2015)
- Paracetamol (650-1000 mg) i.v. oder oral (p.o.)
- Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder oral (p.o.) (Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG, 2012)

Post-Medikation

- Methylprednisolon 20 mg p.o. am ersten und zweiten Tag nach erfolgter Infusion (Aliud Pharma® GmbH, 2016).

Paracetamol ist in der Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) aufgeführt und als nicht verschreibungspflichtig gemäß § 34 Absatz 1 Satz 1 SGB V von der Erstattung durch die GKV ausgeschlossen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2005). Es findet keine Berücksichtigung in den weiteren Berechnungen.

Methylprednisolon ist laut Lauer Taxe in Deutschland lediglich in den Wirkstärken 250 mg und 1000 mg zur Infusionstherapie erhältlich (Lauer-Fischer GmbH, 2016). Zur Prä-Medikation werden jedoch lediglich 100 mg benötigt. Die zur Verfügung stehenden Packungsgrößen können somit nicht eingesetzt werden. Es ist jedoch möglich statt Methylprednisolon ein anderes Kortikosteroid zu geben, das in der Wirkstärke angepasst wird. Die Äquivalenzdosis kann mittels verfügbarer Umrechnungstabellen im Praxisalltag bestimmt werden (Medical Apps, 2012). Diese Tabellen berücksichtigen die Potenz, Wirkdauer und die glukokortikoiden bzw. mineralokortikoiden Effekte der in Deutschland erhältlichen Kortikosteroide, welche ihre Effektivität und den therapeutischen Einsatz bestimmen (Liu et al., 2013). Anhand der Information aus diesen Tabellen entspricht 100 mg Methylprednisolon einer Äquivalenzdosis von 125 mg Prednisolon.

Prednisolon ist laut Lauer-Taxe in der Wirkstärke 25 mg zur Infusionstherapie erhältlich (Lauer-Fischer GmbH, 2016). Es wird aus diesem Grund im weiteren Verlauf mit Prednisolon gerechnet. Zur Kortikosteroid-Verwendung im Rahmen der Post-Medikation sind Tabletten mit der Wirkstärke 4 mg Methylprednisolon erhältlich, die eingesetzt werden können (Lauer-Fischer GmbH, 2016). Diphenhydramin ist gemäß Lauer-Taxe in der Wirkstärke 20 mg zur Infusionstherapie erhältlich (Lauer-Fischer GmbH, 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 h (EBM 01511)	99,66
Prä-Medikation Antihistaminikum (i.v. Diphenhydramin 25-50 mg)	0,76-1,52
Prä-Medikation Kortikosteoride (i.v. Prednisolon 125 mg)	2,59
Post-Medikation Kortikosteroid (p.o. Methylprednisolon 20 mg)	1,27
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunden; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; p. o.: per os	

Tabelle 3-18: Prä- und Post-Medikation

	Prä-Medikation		Post-Medikation
	Diphenhydramin	Prednisolon ^a	Methylprednisolon ^a
Dosierung pro Ampulle/Tablette (mg)	20	25	4
Anwendung pro Gabe (mg)	25-50	125	20
Behandlungen pro Jahr (Anzahl)	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)	13 (Initialdosierung: +10 Behandlungen)	26 (Initialdosierung: +20 Behandlungen)
Benötigte Dosis (mg)	325-650 (Initialdosierung: +250-500)	1625 (Initialdosierung: +1250)	520 (Initialdosierung: +400)
Benötigte Ampulle bzw. Tablette^b (Stück)	17-33 (Initialdosierung: +13-25)	65 (Initialdosierung: +50)	130 (Initialdosierung: +100)
Preis pro Packung (100 Stück) in Euro^{c, d}	60,65 €	51,70 €	25,43 €
Kosten pro Anwendung in Euro^{c, d}	0,76 €/1,52 €	2,59 €	1,27 €
<p>a: Festbetrag Stufe III</p> <p>b: Bei angebrochenen Ampullen/ Tabletten wird immer auf die ganze Zahl aufgerundet.</p> <p>c: Nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.</p> <p>d: Es wurde auf die 2. Dezimalstelle aufgerundet.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; € Euro; mg: Milligramm</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Grundlage zur Ermittlung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurden die einzelnen Fachinformationen der aufgeführten Wirkstoffe herangezogen (Aliud Pharma[®] GmbH, 2016, Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG, 2012, Rotexmedica GmbH Arzneimittel-Werk, 2015).

Für die Kostenkalkulationen der in der Fachinformation von Darzalex[®] erwähnten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (ärztliche und technische Leistungen inklusive Laborleistungen) wurde auf den EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurückgegriffen. Für das Jahr 2015 wurde der Orientierungspunktwert auf 10,2718 Cent festgelegt. Für das Jahr 2016 liegt dieser bei 10,4361 Cent (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2016).

Der Arbeitspreis zur Herstellung einer Antikörperlösung wurde dem „Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen“ (Hilfstaxe i.V.m. §§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) entnommen (GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V., 2009). In der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 der Hilfstaxe ist der Arbeitspreis für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern 71,00 € pro Arzneimittelzubereitung vereinbart (GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V., 2015).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Daratumumab Erwachsene 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.		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	13 x 99,66 € = 1.295,58 € (Initialdosierung: +10 x 99,66 € = 996,60 €)	2.979.834,00 € (Initialdosierung: +2.292.180,00 €)
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	13 x 71,00 € = 923,00 € (Initialdosierung: +10 x 71,00 € = 710,00 €)	2.122.900,00 € (Initialdosierung: +1.633.000,00 €)
		Prämedikation mit Diphenhydramin	13 x 0,76 € = 9,88 € 13 x 1,52 € = 19,76 € (Initialdosierung: +10 x 0,76 € = 7,60 € 10 x 1,52 € = 15,20 €)	22.724 € 45.448,00 € (Initialdosierung: +17.480,00 € = 34.960,00 €)
		Prämedikation mit Prednisolon	13 x 2,59 € = 33,67 € (Initialdosierung: +10 x 2,59 € = 25,90 €)	77.441,00 € (Initialdosierung: +59.570,00 €)
		Postmedikation mit Methylprednisolon	26 x 1,27 € = 33,02 € (Initialdosierung: +20 x 1,27 € = 25,40 €)	75.946,00 € (Initialdosierung: +58.420,00 €)
Gesamtsumme			2.295,15 € 2.305,03 € (Initialdosierung: +1.765,50 € = 1.773,10 €)	5.278.845,00 € 5.301.569,00 € (Initialdosierung: +4.060.650,00 € = 4.078.130,00 €)
bzw.: beziehungsweise; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Daratumumab	Erwachsene 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.	<p>Therapiekosten: 99.784,93 € (Initialdosierung: +75.512,92 €)</p> <p>+</p> <p>Zusatzkosten: 2.295,15 € 2.305,03 € (Initialdosierung: +1.765,50 € 1.773,10 €)</p> <p>=</p> <p>Gesamt: 102.080,08 € 102.089,96 € (Initialdosierung: +77.278,42 € 77.286,02 €)</p>	<p>Therapiekosten: 229.505.339,00 € (Initialdosierung: +173.679.716,00 €)</p> <p>+</p> <p>Zusatzkosten: 5.278.845,00 € 5.301.569,00 € (Initialdosierung: +4.060.650,00 € 4.078.130,00 €)</p> <p>=</p> <p>Gesamt: 234.784.184,00 € 234.806.908,00 € (Initialdosierung: +177.740.366,00 € 177.757.846,00 €)</p>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Bei Zugrundelegung der größeren Packung Darzalex[®] 400 mg, N1 ergibt sich bei 13 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.560 mg. Diese Wirkstoffmenge kann aus 37 Ampullen (14.560 mg/400 mg =36,4 Ampullen) entnommen werden.

In der Phase der Initialdosierung werden einmalig weitere 28 Ampullen für zehn Behandlungstage benötigt (11.200 mg/400 mg=28 Ampullen).

Pro Packung mit 400 mg Daratumumab entstehen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten in Höhe von 2.696,89 € d.h. 6,74 €/mg. Bei einer durchschnittlichen Gabe von 37 Ampullen Daratumumab ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von $37 \times 2.696,89 \text{ €} = 99.784,93 \text{ €}$ In der Phase der Initialdosierung fallen einmalig weitere 28 Ampullen an ($28 \times 2.696,89 \text{ €} = 75.512,92 \text{ €}$).

Als zusätzliche GKV-Kosten für ergänzende Leistungen gemäß der Fachinformation von Darzalex[®] entstehen für Daratumumab Kosten in Höhe von 2.295,15 € bis 2.305,03 € (Initialdosierung: +1.765,50 € bis 1.773,10 €). Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr pro Patient in Höhe von 102.080,08 € bis 102.089,96 € (Initialdosierung: +77.278,42 € bis 77.286,02 €).

Für die gesamte Zielpopulation von Daratumumab ergeben sich somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 234.784.184,00 € bis 234.806.908,00 € (Initialdosierung: +177.740.366,00 € bis 177.757.846,00 €).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Von der in Abschnitt 3.2.3 definierten Prävalenz und Inzidenz ausgehend ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet von ≥ 2.300 Patienten. Von diesen Patienten kommen grundsätzlich alle für eine Therapie mit Daratumumab in Betracht. Daratumumab ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Darzalex[®] aufgeführten Bestandteile. Es liegen keine Zahlen zu möglichen Unverträglichkeiten vor. Ebenso ist im Falle einer Schwangerschaft die Anwendung von Daratumumab ausgeschlossen (Janssen-Cilag International N.V., 2016). Dies wird aufgrund des durchschnittlichen Alters im Zeitpunkt der Erstdiagnose von 74 Jahren bei Frauen nicht berücksichtigt. Es kam zudem in den Zulassungsstudien nicht zu wirkstoffbedingten Therapieabbrüchen (Lokhorst et al., 2015, Lonial et al., 2016). Somit ist von Therapieabbrüchen auch in der Behandlungsrealität nicht auszugehen.

Die Versorgung der Myelom-Patienten mit Daratumumab kann sowohl ambulant als auch stationär, voraussichtlich jedoch überwiegend im ambulanten Bereich, erfolgen. Die Infusion von Daratumumab bedarf keiner stationären Aufnahme und kann im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt werden. Eine Versorgung mit Best-Supportive-Care wird auf maximal 3,5% eingeschätzt (Celgene GmbH). Patienten mit einem Multiplem Myelom, das grundsätzlich unheilbar ist, wünschen sich über ein verlängertes Gesamtüberleben vor allem eine Zeit mit bestmöglicher Lebensqualität (Mühlbacher and Nubling, 2011).

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

Da weder Zahlen zu möglichen Unverträglichkeiten, noch zum ausschließlich stationären Anteil vorliegen, ergeben sich keine Änderungen hinsichtlich der Versorgungssituation und damit auch keine Änderung bei den Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind der Fachinformation von Darzalex[®] entnommen. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Begleitmedikation sind aus der Lauer-Taxe abgeleitet, zuletzt abgefragt am 15. Mai 2016.

Die Kostenberechnungen beruhen auf den Annahmen der DDD und der Vorgaben der durchschnittlichen Körpermaße des Wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkassen (WIdO). Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aliud Pharma® GmbH. 2016. *Fachinformation Methylprednisolon AL 4 mg Tabletten, 16 mg Tabletten und 32 mg Tabletten.* (Stand: 02/2016).
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2005. *Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln. Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV* (Stand: 02/2016).
3. Celgene GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (Imnovid®).* Modul 3A (Stand: 09/2015).
4. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V. 2009. *Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. §§4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung* (Stand: 10/2009).
5. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e. V. 2015. *6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. Änderungsfassung* (Stand: 10/2015).
6. Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG. 2012. *Fachinformation Diphenhydramin-Hevert.* (Stand: 11/2012).
7. Janssen-Cilag International N.V. 2016. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* (Stand: 06/2016).
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2016. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).* (Stand: 2. Quartal 2016).
9. Lauer-Fischer GmbH. 2016. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online* [Online]. Available: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. [Accessed April 28th 2016]
10. Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., et al. 2013. *A Practical Guide to the Monitoring and Management of the Complications of Systemic Corticosteroid Therapy.* Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 9, 1-25.
11. Lokhorst, H. M., Plesner, T., Laubach, J. P., Nahi, H., Gimsing, P., Hansson, M., et al. 2015. *Targeting CD38 With Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma.* The New England Journal of Medicine. 373, 1207-1219.
12. Lonial, S., Weiss, B. M., Usmani, S. Z., Singhal, S., Chari, A., Bahlis, N. J., et al. 2016. *Daratumumab Monotherapy in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial.* The Lancet.
13. Medical Apps. 2012. *Berechnung Äquivalenzdosen systemischer Steroide* [Online]. Available: http://www.medicalapps.ch/EQD_SS_Ger.aspx [Accessed April 28th 2016]
14. Mühlbacher, A. C. & Nubling, M. 2011. *Analysis of Physicians' Perspectives Versus Patients' Preferences: Direct Assessment and Discrete Choice Experiments in the Therapy of Multiple Myeloma.* The European Journal of Health Economics. 12, 193-203.
15. Rotexmedica GmbH Arzneimittel-Werk. 2015. *Fachinformation Prednisolon 25 mg/250 mg-Rotexmedica.* (Stand: 06/2015).
16. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2016a. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016.*

17. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2016b. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung (Stand: 04/2016)*.
18. World Health Organization. 2009. *Definition and General Considerations* [Online]. Available: http://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/ [Accessed April 28th 2016]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Angaben zu den Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Darzalex[®] (Daratumumab) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (Janssen-Cilag International N.V., 2016b). Das Arzneimittel Daratumumab, ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper gegen das CD38, ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Es sind keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik und bei der Behandlung mit Daratumumab erforderlich. Daratumumab soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile sind dabei zu berücksichtigen. Zur Prävention einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bilirubin (Total Bilirubin, TB) >1,5 x obere Grenze des Normwerts (ULN), unabhängig vom Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert) wurde Daratumumab nicht untersucht, sodass für diese Patienten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Wurde eine geplante Dosis von Daratumumab versäumt, soll die Dosis sobald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Für die Herstellung der intravenösen Infusionslösung ist Folgendes zu beachten: Daratumumab ist zur intravenösen Anwendung zugelassen. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke angewendet. Die Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten:

- Auf Basis des Körpergewichts (KG) des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen Daratumumab-Lösung und die Anzahl der benötigten Daratumumab-Durchstechflaschen zu berechnen.

- Es ist zu überprüfen, ob die Daratumumab-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behältnis die Menge an 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der Daratumumab-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der Daratumumab-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung enthält (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP+PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.
- Daratumumab enthält kein Konservierungsmittel, sodass verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C-25°C) und Raumlicht angewendet werden sollen.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C-8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-Line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße: 0,22 µm oder 0,20 µm) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- Daratumumab nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Infusionslösung soll unmittelbar nach Zubereitung verwendet werden, es sei denn die Zubereitungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls die Infusionslösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die zubereitete Lösung darf maximal 24 Stunden lichtgeschützt bei Kühlschranktemperatur (2 C-8 C) aufbewahrt werden, gefolgt von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 C-25 C) und Raumlicht. Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Behandlung und Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg KG Daratumumab, anzuwenden als intravenöse Infusion gemäß folgendem Dosierungsschema: Woche 1–8: wöchentlich; Woche 9-24: alle zwei Wochen; ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression alle vier Wochen.

Nach Herstellung der Infusionslösung für die intravenöse Anwendung ist Folgendes für die Infusionsgeschwindigkeit zu beachten; wobei die angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit nur in Betracht zu ziehen ist, wenn die vorangegangene Infusion von Daratumumab gut vertragen wurde.

Tabelle 3-21: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Daratumumab

	Verdünnungs- volumen	Initiale Infusions- geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerungen der Infusions- geschwindigkeit	Maximale Infusions- geschwindigkeit
Erste Infusion	1.000 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Zweite Infusion^a	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Anschließende Infusionen^b	500 ml	100 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
<p>a: Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollen nur vorgenommen werden, wenn die erste Infusion von Daratumumab gut vertragen wurde, definiert als keine IRR Grad ≥ 1 in den ersten drei Stunden.</p> <p>b: Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollen nur vorgenommen werden, wenn die ersten beiden Infusionen von Daratumumab gut vertragen wurden, definiert als keine IRR Grad ≥ 1 während der endgültigen Infusionsgeschwindigkeit von ≥ 100 ml/Stunde.</p> <p>IRR: Infusion-Related Reactions; ml: Milliliter</p>				

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions, IRR) zu reduzieren, soll vor und nach der Infusion eine entsprechende Medikation erfolgen. Bei IRR muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von Daratumumab sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden. Zur Behandlung von IRR kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit Daratumumab erforderlich sein, wie weiter unten beschrieben.

- Grad 1-2 (leicht bis mäßig): Sobald der Zustand des Patienten stabil ist, soll die Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftrat, fortgesetzt werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren IRR-Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen.
- Grad 3 (schwer): Wenn die Intensität der IRR auf Grad 2 oder weniger abnimmt, kann die Fortführung der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftrat, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen. Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn es bei dem Patienten bei der nachfolgenden Infusion zu einem infusionsbedingten Symptom Grad ≥ 3 kommt, muss Daratumumab dauerhaft abgesetzt werden.
- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Behandlung mit Daratumumab ist dauerhaft abzusetzen.

Empfohlene Begleitmedikationen

Medikation vor der Infusion

Um das Risiko von IRR zu reduzieren, soll allen Patienten etwa eine Stunde vor jeder Infusion von Daratumumab folgende Prämedikation gegeben werden:

- Intravenöses Kortikoid (100 mg Methylprednisolon oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids) plus
- Orale Antipyretika (650 mg bis 1.000 mg Paracetamol) plus
- Ein orales oder intravenöses Antihistaminikum (25 mg bis 50 mg Diphenhydramin oder äquivalent).

Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des intravenösen Kortikoids nach Ermessen des Arztes (auf 60 mg Methylprednisolon) reduziert werden.

Medikation nach der Infusion

Zur Prävention verzögerter IRR soll am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf einer Populations-PK-Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bilirubin (Total Bilirubin, TB) 1,0 x bis 1,5 x ULN oder AST >ULN) keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (TB > 1,5 x ULN, unabhängig vom AST-Wert) wurde Daratumumab nicht untersucht. Daher können für diese Patienten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Über IRR wurde bei etwa der Hälfte aller mit Daratumumab behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten sind während und nach der Infusion zu überwachen.

Die IRR traten am häufigsten (95%) bei der ersten Infusion auf. Fünf Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Symptome waren überwiegend ($\geq 5\%$) eine verstopfte Nase, Schüttelfrost, Husten, allergische Rhinitis, Rachenreizung, Dyspnoe und Übelkeit; diese hatten einen leichten bis mäßigen Schweregrad. Über schwere IRR (3%) einschließlich Bronchospasmus (1,3%), Hypertonie (1,3%) und Hypoxie (0,6%) wurde ebenfalls berichtet.

Um das Risiko von IRR zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Daratumumab eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRR jeden Schweregrades soll die Infusion von Daratumumab unterbrochen werden. Bei Bedarf sollen IRR medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Fortführung der Infusion soll die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden.

Zur Prävention von verzögerten IRR sollen bei allen Patienten am ersten und zweiten Tag nach allen Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine entsprechende Medikation (z.B. inhalative Kortikoide, kurz- und langwirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen.

Bei lebensbedrohlichen IRR ist die Behandlung mit Daratumumab dauerhaft abzusetzen.

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

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

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

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren (Abschnitt 4.5). Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5). Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgG1 κ -Myelomprotein beeinflussen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1 κ -Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben (siehe Abschnitt 4.4). 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 (Abschnitt 4.4).

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 IgG1 κ -Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den IMWG-Kriterien beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen sind andere Methoden in Erwägung zu ziehen, um die Tiefe des Ansprechens zu beurteilen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung auflisten (Janssen-Cilag International N.V., 2016a). Der EPAR liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor; auf vorgesehene Elemente, die im EPAR zu veröffentlichen sind wird Abschnitt 3.4.3 eingegangen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Daratumumab ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Des Weiteren sind folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu beachten:

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten - Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von 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 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.

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

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

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

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.
- An Erythrozyten gebundenes Daratumumab kann die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren.
- Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten wird nicht beeinflusst.
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab sind unter anderem die Behandlung der Test-Erythrozyten mit 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.

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 Daratumumab erhält und dass diese Behandlung mit bedeutenden identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene assoziiert ist, welche bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen kann. Zudem eine deutliche Empfehlung, dass der Patient seinen Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende weiterhin mit sich tragen soll.
- Kontaktdaten des Arztes, der Daratumumab verschrieben hat.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Gebrauchsinformation heranzuziehen.

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen (Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Maßnahmen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die Ergebnisse der Studie MMY3003, einer randomisierten Phase-III-Studie, welche Lenalidomid und Dexamethason mit und ohne Daratumumab bei Patienten mit zuvor behandeltem multiplen Myelom untersucht, vorlegen, um die Unsicherheiten im Hinblick auf das Design der einarmigen Pivotalstudie, auf der die Genehmigung von Daratumumab beruht, zu adressieren.	30. September 2017
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die Ergebnisse der Studie MMY3004, einer randomisierten Phase-III-Studie, welche Bortezomib und Dexamethason mit und ohne Daratumumab bei Patienten mit zuvor behandeltem multiplen Myelom untersucht, vorlegen, um die Unsicherheiten im Hinblick auf das Design der einarmigen Pivotalstudie, auf der die Genehmigung von Daratumumab beruht, zu adressieren.	31. Dezember 2016

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Zusammenfassung der in VI.1.4. angegebenen risikominimierenden Aktivitäten („Summary Table of Risk Minimization Measures“ des Risk Management Plans (Issue date: 05.April 2016, Version 1.2 (Janssen-Cilag International N.V., 2016a)). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (23.April 2016) liegt eine Veröffentlichung des EPARs noch nicht vor.

In diesem Abschnitt werden Aktivitäten zu wichtigen identifizierten bzw. potentiellen Risiken des Arzneimittels hinsichtlich Routine- oder notwendiger zusätzlicher risikominimierender Aktivitäten beschrieben (Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Möglichkeiten von risikominimierenden Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz bei Blutprodukttypisierung (positiver Coombs Test)	Die Fachinformation von Darzalex® beschreibt in Abschnitt 4.4 (Warnhinweise) dieses Phänomen.	Um Verzögerungen in der Blutproduktbereitstellung bei transfusionspflichtigen Patienten, die Daratumumab erhalten, wurde im Rahmen der Zulassung die Bereitstellung von Schulungsmaterialien für Blutbanken/Labore und verschreibende Ärzte beauftragt. Ziel ist, über das Phänomen der Interferenz zu informieren, Methoden zur Vermeidung dieser zu beschreiben und auf die Wichtigkeit der Kommunikation zwischen verschiedenen Ärzten und Blutbanken/Laboren hinzuweisen. Weiterhin beinhalten die Materialien einen Patientenausweis mit wichtigen Angaben zu seiner Behandlung mit Daratumumab.
Infusionsbedingte Reaktionen	Detaillierte Beschreibungen in den Produktinformationstexten	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Infektionen, prolongierte Abfall von NK-Zellen, QTc Verlängerung, Immunogenizität, Intravasale Hämolyse	Detaillierte Beschreibungen in den Produktinformationstexten	keine
NK-Zellen: Natürliche Killer-Zellen		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Janssen-Cilag International N.V. 2016b. *Fachinformation Darzalex®*. (Stand: 06/2016). (Janssen-Cilag International N.V., 2016b)

Janssen-Cilag International N.V. 2016a. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 1.2* (Stand: 04/2016). (Janssen-Cilag International N.V., 2016a)

Die Quellen für den Abschnitt 3.4 entsprechen denjenigen, die im Zulassungsdossier enthalten sind bzw. den regulatorischen Anforderungen entsprechen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International N.V. 2016a. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 1.2 (Stand: 04/2016)*.
2. Janssen-Cilag International N.V. 2016b. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 06/2016)*.