

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 14.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	101
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	121
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (SLiM-CRAB Kriterien)	17
Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS	18
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS	18
Tabelle 3-4: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2009 bis 2014.....	27
Tabelle 3-5: Geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)	28
Tabelle 3-6: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 1999 bis 2014.....	30
Tabelle 3-7: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2014 und Prognose für das Jahr 2018.....	31
Tabelle 3-8: Prognose der geschätzten 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) bis zum Jahr 2025 (angegeben als Spanne).....	32
Tabelle 3-9: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2014 (49) und Prognose für das Jahr 2014 (53)	34
Tabelle 3-10: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) bis zum Jahr 2025.....	35
Tabelle 3-11: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	36
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-13: Patientenzahlen in der Krankenkassendaten-Analyse	46
Tabelle 3-14: Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der Krankenkassendaten-Analyse.....	47
Tabelle 3-15: Anteil der Personen in der GKV in Deutschland im Jahr 2020.....	48
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	49
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	90
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	91
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	93
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	105
Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	105
Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 4-Wochen-Zyklus).....	106
Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus).....	106
Tabelle 3-29: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex® (16 mg/kg).....	107
Tabelle 3-30: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	118
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015)	25
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015).....	26
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012 je 100.000.....	26
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation für die Anwendung von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet bzw. nicht geeignet sind	40
Abbildung 3-5: Beobachtungszeitraum der Krankenkassendaten-Analyse	44

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HKP	Hartkapsel
ICD	internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusions-bedingten Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
ISS	International Staging System
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRG	Krebsregistergesetz
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)

Abkürzung	Bedeutung
MCID	minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
ml	Milliliter
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	peroral
PBD	Polybutadien
PASS	Post-Authorization Safety Study
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PP	Polypropylen
PP + PE	Polyolefinblend
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
R ISS	Revised ISS
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
s. u.	siehe unten
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	≥60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark (S), Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette; Li), ≥1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung (M)

Abkürzung	Bedeutung
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SMPC	Summary of Product Characteristics
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
TAB	Tabletten
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
VTd	Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Der G-BA legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem Anwendungsgebiet:

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

fand am 27. Juni 2019 beim G-BA ein Beratungsgespräch statt (Vorgangsnummer 2019-B-097) (2, 3). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die angeführten Informationen sind den jeweiligen Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2014-B-019, 2018-B-090 und 2019-B-097) als auch dem Informationsschreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 30. September 2015 und 31. Oktober 2019 entnommen sowie dem Beschluss vom 22. März 2019 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (2, 4-8).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2020. 2020.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-097. Datum: 27. Juni 2019. 2019.
3. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Stand: August 2019. 2010.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 05. Juni 2014. 2014.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: März 2019. 2019.
6. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 30. September 2015. 2015.
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-090. Datum: 28. Mai 2018. 2018.
8. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Befristeter Beschluss vom 22. März 2019 (2018-10-01-D-403), Beratungsanforderung 2018-B-090. Daratumumab zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms. Datum: 31. Oktober 2019. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (1). Die Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sind noch nicht vollständig verstanden. Ursprung des Multiplen Myeloms sind entartete Plasmazellen im Knochenmark. Ausgereifte Plasmazellen erfüllen physiologisch die wichtige Funktion des Immunsystems, Antikörper gegen Krankheitserreger und Fremdartigene zu produzieren. Vorstufen des (symptomatischen) Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und das Smoldering Multiple Myelom (SMM). Es gilt als gesichert, dass nahezu jedes Multiple Myelom aus einem (asymptomatischen) MGUS hervorgeht (2). Welche Ereignisse die maligne Transformation aus einem MGUS über ein SMM zum Multiplen Myelom induzieren, ist bisher nicht ausreichend geklärt. Genetische Defekte in Plasmazellen können die regulatorischen Mechanismen in der Zelle und somit ihr physiologisches Verhalten verändern. Im Falle des Multiplen Myeloms verlieren die Zellen durch diese genetischen Veränderungen die Fähigkeit zum programmierten Zelltod (Apoptose) und beginnen sich unablässig zu teilen.

Klinisches Erscheinungsbild

Das Multiple Myelom kann mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen und ist bislang eine meist tödliche Erkrankung. Die Schädigung des Organismus mit den daraus erwachsenden Symptomen für den Patienten lassen sich gut aus der Erkrankungsbiologie ableiten.

Auswirkungen auf die Hämatopoese

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

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

Auswirkungen auf das Skelettsystem

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

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

Auswirkungen durch das Monoklonale Protein

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

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

Diagnosestellung

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

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

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS

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

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

Therapieziele

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

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

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

Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

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

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

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

Verlängerung der Lebenserwartung sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

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

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

Verbesserung der Lebensqualität und Symptome

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

Verträglichkeit der Therapie

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

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

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

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

Verlängerung der Lebenserwartung sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie MAIA zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu Lenalidomid und Dexamethason zu einer bedeutsamen Verbesserung hinsichtlich der Tiefe und Dauer des Ansprechens führt. Unter Daratumumab zeigt sich ein Unterschied im progressionsfreien Überleben und eine deutlich höhere Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität erreichen. Es zeigt sich zwar ein Trend für einen Überlebensvorteil, der jedoch noch nicht statistisch signifikant ist.

Verbesserung der Lebensqualität und Symptome

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

Verträglichkeit der Therapie

Die beiden Behandlungskombinationen der Studie haben unterschiedliche Verträglichkeitsprofile. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab treten mehr schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) aber nicht mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich weiterhin, dass weniger Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrechen. Für die Kombination mit Daratumumab bestätigt sich insgesamt das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil.

Gesamtschau

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

3.2.3.1 Vorbetrachtungen Datenquellen

Ein flächendeckendes, umfassendes Myelom-Register existiert derzeit 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 im Anwendungsgebiet über eine Schätzung zu nähern.

Epidemiologische Krebsregister haben in Deutschland eine unterschiedliche historische Entwicklung und unterschiedliche Rechtsgrundlagen. Das von 1995 bis 1999 geltende Krebsregistergesetz (KRG) verpflichtet alle Bundesländer zum Aufbau epidemiologischer Landeskrebsregister, sodass ab der Mitte der 2000er Jahre aussagekräftige epidemiologische Daten zur Krebsbelastung in Deutschland vorliegen. Neben allen bestehenden Unterschieden gibt es viele methodische Gemeinsamkeiten, die eine synergistische Kooperation nahegelegt haben (45).

Seit 2009 wird die epidemiologische Registrierung in allen deutschen Bundesländern auf der Basis spezieller Landesgesetze durchgeführt. Insgesamt existieren in Deutschland elf Landeskrebsregister (Baden-Württemberg, Bayern, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein, Ostdeutschland mit den Bundesländern Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen). Die Vollständigkeit und Güte der Registrierung ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gewachsen.

In Deutschland führt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) auf bundesgesetzlicher Grundlage die Landesdaten zusammen. Es schätzt die Vollständigkeit der Erfassung der verschiedenen Krebserkrankungen in den Registern. Das RKI

seinerseits stellt basierend auf den Daten des ZfKD zwei Quellen zur Verfügung: a) den Bericht „Krebs in Deutschland“, welcher alle zwei Jahre erscheint, letztmalig 2017 mit Daten aus den Berichtsjahren 2013 und 2014 (1) und b) den Bericht „Bericht zum Krebsgeschehen“, der alle fünf Jahre erscheint, erstmalig im Jahr 2016 mit Daten aus dem Berichtsjahr 2013 (46). Nach der aktuellen Schätzung erreichen für das Berichtsjahr 2014 bereits zwölf Bundesländer in Relation zu definierten Referenzregistern eine geschätzte Vollzähligkeit von mindestens 90 %, sieben Bundesländer sogar von über 95 % (1). Die Daten sind daher mit einer nur leichten Unterschätzung der epidemiologischen Kennzahlen für Deutschland behaftet.

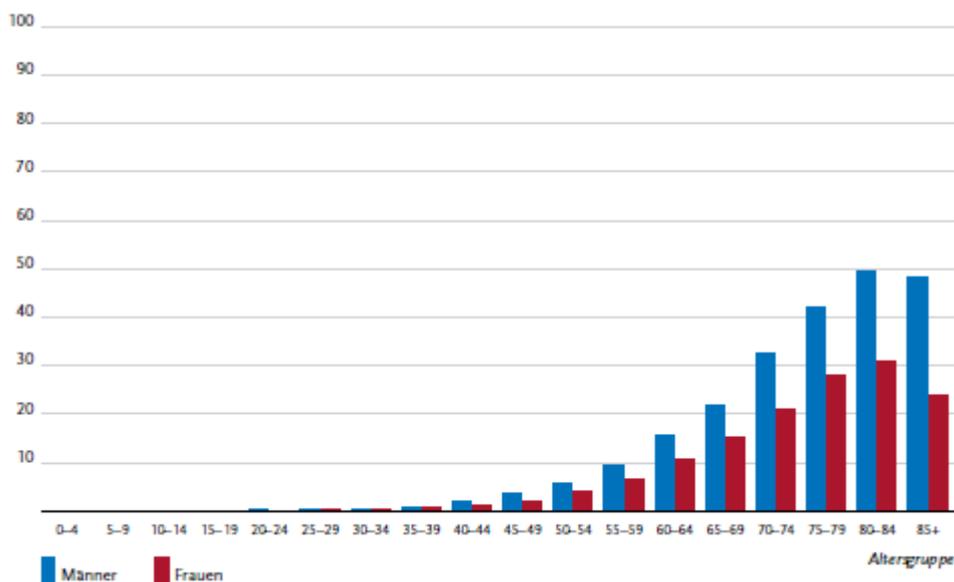
Das ZfKD ermöglicht eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen für die Prävalenz und die Inzidenz für verschiedene nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) in der Version 10 (ICD-10) kodierte Krebsdiagnosen für die Jahre 2004 bis 2014 in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Altersgruppe, sodass sich die erforderlichen Zahlen gut abschätzen lassen.

In der Datenbank des ZfKD wird die Oberdiagnose mit dem Code ICD-10 C90 und mit der Beschreibung ‚Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen‘ ohne weitere Aufteilung in Unterdiagnosen aufgeführt. Der Code ICD-10 C90 seinerseits umfasst jedoch die folgenden Unterdiagnosen: a) Multiples Myelom (ICD-10 C90.0), b) Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), c) Extramedulläres Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und d) Solitäres Plasmozytom (ICD-10 C90.3). Die diesem Dossier zugrunde liegende Erkrankung ist das Multiple Myelom mit dem Code ICD-10 C90.0. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. führt auf ihrer Website eine Liste der in Deutschland verfügbaren Landeskrebsregister. Bei den Landeskrebsregistern Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein kann eine detaillierte Abfrage sowohl der Oberdiagnose ICD-10 C90 als auch der Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1 und ICD-10 C90.2 abgerufen werden. In dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (47), lagen für die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1 und ICD-10 C90.2 auch Daten der Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen und Saarland vor. Diese stehen jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt für diese beiden Bundesländer nicht mehr in diesem Detailgrad öffentlich zur Verfügung. Auf die Übernahme der im Jahr 2018 abgerufenen Daten wird verzichtet, da sich teilweise die Zahlen für die Oberdiagnose ICD-10 C90 sowie für die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1 und ICD-10 C90.2 geringfügig geändert haben. Daher werden in diesem Dossier nur die Daten derjenigen Länder berücksichtigt, die ihre Daten in dem erforderlichen Detailgrad nach wie vor zur Verfügung stellen. Auf dieser Basis ergibt sich, dass von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90) 98,09 % (Spanne: 96,55 % bis 98,76 %) auf das Multiple Myelom (ICD-10 C90.0) entfallen (48). Da keine Hinweise vorliegen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung besteht, werden nachfolgend bundesweit entsprechend 1,91 % von der Oberdiagnose ICD-10 C90 für die zu berechnenden Inzidenzen und Prävalenzen subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Unterdiagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren (48).

3.2.3.2 Vorbetrachtung Multiples Myelom

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

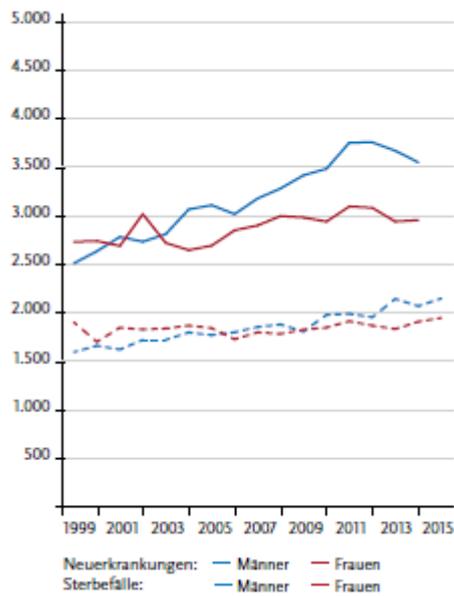
Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für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



Quelle: (1)

Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015)

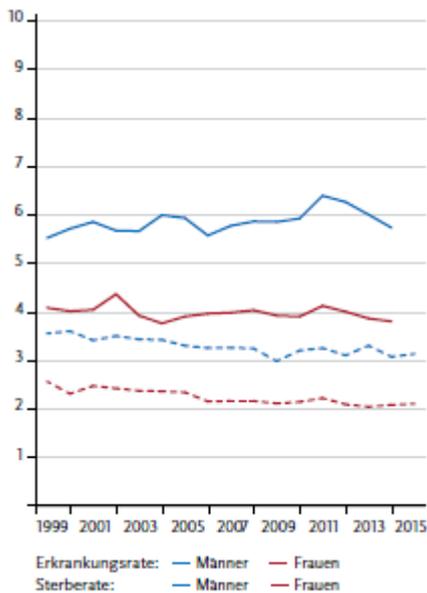
Für das Berichtsjahr 2014 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.550 und bei Frauen 2.960 (1). Diese Angaben decken sich mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenz für das Berichtsjahr 2014 (Männer: 3.556, Frauen: 2.957) (49). Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle zeigt für beide Geschlechter in den letzten zehn Jahren eine steigende Tendenz (Abbildung 3-2). Diese Zunahme beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter (16).



Quelle: (1)

Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2014/2015)

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind bei beiden Geschlechtern nahezu konstant, wohingegen die Sterberaten bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sind (1) (Abbildung 3-3)



Quelle: (1)

Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2012 je 100.000)

Dieses ist sicherlich ein Resultat der Verfügbarkeit immer besser wirkender Therapien. Lag bei einer Diagnose in den 90er-Jahren die 5-Jahres-Überlebensrate unter 30 %, konnte diese bei einer Diagnose in den 2000er-Jahren auf 40 % erhöht werden. Bei Diagnosen ab dem Jahr 2008 werden inzwischen 5-Jahres-Überlebensraten von über 50 % erreicht (50).

3.2.3.3 Prävalenz des Multiplen Myeloms

Das ZfKD stellt in seiner Datenbank für die Oberdiagnose ICD-10 C90 Daten für die 10-Jahres-Prävalenz für die Berichtsjahre 2009 bis 2014 zur Verfügung. Eine Datenbankabfrage in der Datenbank des ZfKD zur 10-Jahres-Prävalenz liefert die entsprechenden Daten (51). Für das Jahr 2014 beträgt die Anzahl der Erkrankten für Männer 15.462 und für Frauen 13.323, was zu einer Gesamtanzahl von 28.785 Erkrankten führt (Tabelle 3-4). Zur Ermittlung der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 wird entsprechend der Vorbetrachtung ein Anteil von 1,91 % von der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert. Somit beträgt für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 die Anzahl der Erkrankten für Männer 15.167 und für Frauen 13.069, was zu einer Gesamtanzahl von 28.236 Erkrankten führt (Tabelle 3-4). Die erwähnte niedrigere Rate an Neuerkrankungen von Frauen schlägt sich auch in der für Frauen geringeren 10-Jahres-Prävalenz nieder.

Tabelle 3-4: 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2009 bis 2014

	Jahr					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Männer ICD-10 C90	13.901	14.183	14.745	15.124	15.336	15.462
Männer ICD-10 C90.0^a	13.636	13.912	14.464	14.835	15.043	15.167
Frauen ICD-10 C90	12.457	12.777	12.957	13.171	13.214	13.323
Frauen ICD-10 C90.0^a	12.219	12.533	12.710	12.920	12.962	13.069
GESAMT ICD-10 C90	26.358	26.960	27.702	28.295	28.550	28.785
GESAMT ICD-10 C90.0^a	25.855	26.445	27.173	27.755	28.005	28.236

a: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90), entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 %=1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.

Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.

Quelle: 10-Jahres-Prävalenz des ZfKD (51); Janssen Berechnungen 2020 (48).

Die in der Datenbank enthaltenen Daten zur 10-Jahres-Prävalenz sind mit gewissen Limitationen behaftet. Die 10-Jahres-Prävalenz ist die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (für 2014: 31. Dezember 2014) lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen Jahre (für 2014: 2005-2014) an Krebs neu erkrankt sind. Gemäß den Erläuterungen des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz erfolgt die Berechnung nach der Methode von Pisani aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten Überlebensraten aus den in der Datenbank aufgeführten Überlebensraten aus den Landeskrebsregistern Hamburg, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen (nur Regierungsbezirk Münster) sowie den Daten aus Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen (1). Nicht berücksichtigt werden auf diese Weise diejenigen Patienten, die in dem betrachteten Zeitraum bereits erkrankt sind. Dieses führt zu einer entsprechenden Unsicherheit.

Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, können die entsprechenden 10-Jahres-Überlebensdaten der Patienten berücksichtigt werden. Gemäß des RKI-Berichts Gesundheitsberichterstattung des Bundes beträgt die absolute 10-Jahres-Überlebensrate für die Berichtsjahre 2013-2014 für Männer 21 % (Spanne: 17-29 %) und für Frauen 24 % (Spanne: 20-31 %) (1). Für diese Angaben bilden die Überlebenszeiten aus den Landesregistern Hamburg, Niedersachsen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen sowie aus dem Regierungsbezirk Münster (Nordrhein-Westfalen) die Grundlage. Die angegebenen Spannen der 10-Jahres-Überlebensraten stellen die jeweilige niedrigste bzw. höchste Überlebensrate in den einzelnen eingeschlossenen Landesregistern dar. Wird das 10-Jahres-Überleben für die Berichtsjahre 2013-2014 für die Berechnung der 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 herangezogen, ergeben sich unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Spannen die in der Tabelle 3-5 geschätzten 10-Jahres-Prävalenzen für das Jahr 2014.

Tabelle 3-5: Geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)

Jahr											
2009		2010		2011		2012		2013		2014	
Männer ICD-10 C90^a											
16.264	17.932	16.594	18.296	17.252	19.021	17.695	19.510	17.943	19.783	18.091	19.946
Männer ICD-10 C90.0^{a, b}											
15.954	17.590	16.277	17.947	16.922	18.658	17.357	19.138	17.601	19.406	17.745	19.565
Frauen ICD-10 C90^a											
14.948	16.319	15.332	16.738	15.548	16.974	15.805	17.254	15.857	17.310	15.988	17.453
Frauen ICD-10 C90.0^{a, b}											
14.663	16.007	15.040	16.418	15.252	16.650	15.504	16.925	15.554	16.980	15.682	17.120
GESAMT ICD-10 C90^a											
31.213	34.251	31.927	35.034	32.800	35.995	33.500	36.764	33.800	37.094	34.078	37.399

Jahr											
2009		2010		2011		2012		2013		2014	
GESAMT ICD-10 C90.0^{a, b}											
<i>30.617</i>	<i>33.597</i>	<i>31.317</i>	<i>34.365</i>	<i>32.174</i>	<i>35.308</i>	<i>32.861</i>	<i>36.062</i>	<i>33.155</i>	<i>36.386</i>	<i>33.428</i>	<i>36.685</i>
<p>a: Berücksichtigung der 10-Jahres-Überlebensrate für Männer von 21 % (Spanne: 17 %-29 %) und für Frauen von 24 % (Spanne: 20 %-31 %).</p> <p>b: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90) entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 %=1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.</p> <p>Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.</p> <p>Quelle: 10-Jahres-Prävalenz aus der Datenbank des ZfKD (51); 10-Jahres-Überlebensraten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ (1); Janssen Berechnungen 2020 (48).</p>											

Auch hier liegt eine gewisse Unsicherheit vor, da die 10-Jahres-Überlebensraten, die hier Berücksichtigung finden, sich auf neu diagnostizierte Patienten beziehen, diese jedoch auf die 10-Jahres-Prävalenz angewendet werden. Die 10-Jahres-Prävalenz erfasst wie eingangs beschrieben eben nicht nur neu diagnostizierte Patienten, sondern auch vor dem Zeitraum von 10 Jahren erkrankte Patienten. Aufgrund der leicht rückläufigen Sterberaten beim Multiplen Myelom (siehe Abbildung 3-3) ist davon auszugehen, dass die Überlebensraten in den Folgejahren weiter steigen werden und die 10-Jahres-Prävalenz weiter zunimmt.

Die ermittelten Daten zur geschätzten 10-Jahres-Prävalenz sind vergleichbar mit den vorliegenden Daten einer Krankenkassendatenanalyse. Die Krankenkassendatenanalyse von Tomczkowski et al. (52) deutet darauf hin, dass die alters- und geschlechtsadjustierte 10-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms für den Zeitraum von 2008-2010 bereits bei 34.000 Patienten lag. Daher können auch die geschätzten 10-Jahres-Prävalenzen noch immer eine Unterschätzung darstellen.

3.2.3.4 Inzidenz des Multiplen Myeloms

Das ZfKD stellt in seiner Datenbank für die Oberdiagnose ICD-10 C90 Daten für die 1-Jahres-Inzidenz für die Berichtsjahre 1999 bis 2014 zur Verfügung. Eine Datenbankabfrage in der Datenbank des ZfKD zur 1-Jahres-Inzidenz liefert die entsprechenden Daten (49). Für das Berichtsjahr 2014 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer 3.556 und für Frauen 2.957, was zu einer Gesamtanzahl von 6.513 Neuerkrankungen führt (Tabelle 3-6). Zur Ermittlung der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 wird entsprechend der Vorbetrachtung ein Anteil von 1,91 % von der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert. Somit beträgt für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer 3.488 und für Frauen 2.901, was zu einer Gesamtanzahl von 6.389 Neuerkrankungen führt (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 1999 bis 2014

Jahr															
1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Männer ICD-10 C90															
2.514	2.637	2.786	2.735	2.812	3.064	3.110	3.020	3.179	3.282	3.420	3.484	3.753	3.758	3.674	3.556
Männer ICD-10 C90.0^a															
2.466	2.587	2.733	2.683	2.758	3.006	3.051	2.962	3.118	3.219	3.355	3.417	3.681	3.686	3.604	3.488
Frauen ICD-10 C90															
2.732	2.741	2.691	3.019	2.721	2.648	2.697	2.852	2.901	2.999	2.987	2.941	3.099	3.083	2.943	2.957
Frauen ICD-10 C90.0^a															
2.680	2.689	2.640	2.961	2.669	2.597	2.646	2.798	2.846	2.942	2.930	2.885	3.040	3.024	2.887	2.901
GESAMT ICD-10 C90															
5.246	5.378	5.477	5.754	5.533	5.712	5.807	5.872	6.080	6.281	6.407	6.425	6.852	6.841	6.617	6.513
GESAMT ICD-10 C90.0^a															
5.146	5.275	5.372	5.644	5.427	5.603	5.696	5.760	5.964	6.161	6.285	6.302	6.721	6.710	6.491	6.389
<p>a: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90) entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 % = 1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.</p> <p>Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.</p> <p>Quelle: 1-Jahres-Inzidenz aus der Datenbank des ZfKD (49), Janssen Berechnungen 2020 (48).</p>															

Erwartungsgemäß zeigt die Zahl der Neuerkrankungen über die Jahre eine steigende Tendenz, wie auch der Abbildung 3-2 zu entnehmen ist.

In der Datenbank des ZfKD sind für die Jahre nach 2014 keine Zahlen zur Inzidenz der Unterdiagnose ICD-10 C90 angegeben. Die Daten für das Berichtsjahr 2014 stellen somit die aktuellsten zur Verfügung stehenden Informationen dar.

In dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ aus dem Jahr 2017 mit Daten aus den Berichtsjahren 2013 und 2014 (1) ist für die 1-Jahres-Inzidenz eine Prognose für das Jahr 2018 angegeben. Dabei wird geschätzt, dass 3.900 Männer und 3.100 Frauen neu an der Oberdiagnose ICD-10 C90 erkranken und es somit 7.000 Neuerkrankungen im Jahr 2018 gibt (Tabelle 3-7). Auch hier wird zur Ermittlung der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 entsprechend der Vorbetrachtung ein Anteil von 1,91 % von der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert. Somit beträgt in der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer

3.826 und für Frauen 3.041, was zu einer Gesamtanzahl von 6.866 Neuerkrankungen führt (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2014 und Prognose für das Jahr 2018

	Jahr	
	2014	Prognose 2018
Männer ICD-10 C90	3.556	3.900
Männer ICD-10 C90.0^a	3.488	3.826
Frauen ICD-10 C90	2.957	3.100
Frauen ICD-10 C90.0^a	2.901	3.041
GESAMT ICD-10 C90	6.513	7.000
GESAMT ICD-10 C90.0^a	6.389	6.866

a: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90) entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 %=1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.

Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.

Quelle: 1-Jahres-Inzidenz für 2014 aus der Datenbank des ZfKD (49); Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ (1); Janssen Berechnungen 2020 (48).

Aufgrund der tendenziell steigenden Zunahme der Inzidenz für die Jahre 1999 bis 2001 prognostiziert das RKI auch für das Jahr 2018 eine weitere Zunahme an Neuerkrankungen. Diese prognostische 1-Jahres-Inzidenz wird als Basis für die Berechnung der Prognose der folgenden Jahre verwendet.

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

3.2.3.5 Prognose der 10-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2025

Zur Prognose der 10-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder Primärliteratur vor. Wie bereits ausführlich dargestellt, liefert eine Datenbankabfrage in der Datenbank des ZfKD die 10-Jahres-Prävalenz für die Diagnose ICD-10 C90 die entsprechenden Daten für die Berichtsjahre 2009 bis 2014 (51). Diese stellen die derzeit beste Grundlage zur Abgabe einer Prognose für die folgenden Jahre dar. Nach Berechnung der reinen Unterdiagnose ICD-10 C90.0 beträgt für das Jahr 2014

die Anzahl der Erkrankten 28.236 (siehe Tabelle 3-4). Unter Berücksichtigung der 10-Jahres-Überlebensdaten wird eine Spannweite für die geschätzten 10-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2009-2014 erhalten (siehe Tabelle 3-5). Um eine Prognose bis zum Jahr 2025 abgegeben zu können, muss zunächst die jährliche diskrete Wachstumsrate berechnet werden. Hierfür stehen die oben genannten sechs Berichtsjahre für die 10-Jahres-Prävalenz zur Verfügung. Somit kann für die letzten fünf Berichtsjahre die jährliche diskrete Wachstumsrate berechnet werden. Im arithmetischen Mittel beträgt diese dann 1,78 % und zwar unabhängig davon, ob die 10-Jahres-Prävalenzen aus der Tabelle 3-4 oder die geschätzten 10-Jahres-Prävalenzen aus der Tabelle 3-5 verwendet werden (48).

Die jährliche mittlere arithmetische Wachstumsrate von 1,78 % wird ausgehend von der geschätzten 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2014 aus der Tabelle 3-5 für die Oberdiagnose ICD -10 C90 (Gesamt ICD-10 C90: Spannweite 34.078-37.399) und für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Gesamt ICD-10 C90.0: Spannweite 33.428-36.685) auf die Folgejahre bis zum Jahr 2025 übertragen. Die so berechnete Prognose der geschätzten 10-Jahres-Prävalenzen für die kommenden Jahre bis zum Jahr 2025 ist in der Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Prognose der geschätzten 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) bis zum Jahr 2025 (angegeben als Spanne)

Jahr											
2014 ^a	2015 ^b	2016 ^b	2017 ^b	2018 ^b	2019 ^b	2020 ^b	2021 ^b	2022 ^b	2023 ^b	2024 ^b	2025 ^b
Männer ICD 10 C90^c											
18.091	18.412	18.739	19.072	19.411	19.756	20.107	20.465	20.828	21.198	21.575	21.959
19.946	20.300	20.661	21.028	21.402	21.782	22.170	22.564	22.965	23.373	23.788	24.211
Männer ICD-10 C90.0^{c,d}											
17.745	18.061	18.382	18.708	19.041	19.379	19.723	20.074	20.431	20.794	21.163	21.539
19.565	19.913	20.267	20.627	20.994	21.367	21.746	22.133	22.526	22.927	23.334	23.749
Frauen ICD-10 C90^c											
15.988	16.272	16.561	16.855	17.155	17.460	17.770	18.086	18.407	18.734	19.067	19.406
17.453	17.763	18.079	18.400	18.727	19.060	19.399	19.744	20.094	20.452	20.815	21.185
Frauen ICD-10 C90.0^{c,d}											
15.682	15.961	16.245	16.533	16.827	17.126	17.431	17.740	18.056	18.377	18.703	19.036
17.120	17.424	17.734	18.049	18.370	18.696	19.029	19.367	19.711	20.061	20.418	20.781
GESAMT ICD-10 C90^c											
34.078	34.684	35.300	35.927	36.566	37.216	37.877	38.550	39.235	39.933	40.642	41.365
37.399	38.064	38.740	39.429	40.129	40.843	41.568	42.307	43.059	43.824	44.603	45.396
GESAMT ICD-10 C90.0^{c,d}											
33.428	34.022	34.626	35.242	35.868	36.505	37.154	37.814	38.486	39.170	39.867	40.575
36.685	37.337	38.001	38.676	39.363	40.063	40.775	41.500	42.237	42.988	43.752	44.529

Jahr												
2014 ^a	2015 ^b	2016 ^b	2017 ^b	2018 ^b	2019 ^b	2020 ^b	2021 ^b	2022 ^b	2023 ^b	2024 ^b	2025 ^b	
<p>a: Ausgangswert 2014 = 10-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 für Männer und Frauen aus der Datenbank des ZfKD.</p> <p>b: Berechnet mit einer mittleren arithmetischen Wachstumsrate von jährlich 1,78 %.</p> <p>c: Berücksichtigung der 10-Jahres-Überlebensrate für Männer von 21 % (Spanne: 17 %-29 %) und für Frauen von 24 % (Spanne: 20 %-31 %).</p> <p>d: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90), entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 %=1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.</p> <p>Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.</p> <p>Quelle: 10-Jahres-Prävalenz aus der Datenbank des ZfKD (51); 10-Jahres-Überlebensraten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ (1); Janssen Berechnungen 2020 (48).</p>												

Für das Jahr 2025 wird für die Oberdiagnose ICD -10 C90 eine 10-Jahres-Prävalenz mit einer Spanne von 41.365-45.396 und für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 eine 10-Jahres-Prävalenz mit einer Spanne von 40.575-44.529 prognostiziert.

3.2.3.6 Prognose der 1-Jahres-Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2025

Die Berechnung der Inzidenz für die Jahre 2020 bis 2025 ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Es steht keine Datenbasis zur Verfügung, die eine eindeutige Ableitung zulässt. Die aktuellste zur Verfügung stehenden Quellen sind a) die Datenbank des ZfKD, welche die 1-Jahres-Inzidenz bis zum Jahr 2014 aufführt (49), und b) der Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ aus dem Jahr 2017 mit einer Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 (1).

Die 1-Jahres-Inzidenz unterliegt jährlichen Schwankungen (Tabelle 3-6). Die tendenziell steigende Zunahme ist mit der demografischen Entwicklung in Deutschland zu erklären. Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen, welche seit Aufzeichnungsbeginn im Jahr 1999 in den Daten zu sehen sind, können jedoch keine plausiblen Gründe hergeleitet werden.

Dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ (1) ist zu entnehmen, dass für die Prognose der Neuerkrankungen für das Jahr 2018 aus den vorliegenden Daten zunächst geschlechts- und altersspezifische Trends ermittelt wurden. Die dazu verwendete Methode kann dem Bericht entnommen werden (1). Für die Prognose selbst wurde dann die mittlere jährliche Veränderung seit der letzten Trendänderung bis in das Jahr 2018 unter Berücksichtigung der Bevölkerungsprognose fortgeschrieben.

Vergleicht man die 1-Jahres-Inzidenzen für das Jahr 2014 aus der Datenbank des ZfKD mit dem vom RKI in dem Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ prognostizierten Wert für das Jahr 2014 (53), so lässt sich die Güte der Methode des RKI erkennen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für das Jahr 2014 (49) und Prognose für das Jahr 2014 (53)

	Jahr	
	2014	Prognose 2014
Männer ICD-10 C90	3.556	3.600
Männer ICD-10 C90.0^a	3.488	3.531
Frauen ICD-10 C90	2.957	3.000
Frauen ICD-10 C90.0^a	2.901	2.943
GESAMT ICD-10 C90	6.513	6.600
GESAMT ICD-10 C90.0^a	6.389	6.474

a: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90) entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 %=1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.

Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.

Quelle: 1-Jahres-Inzidenz für 2014 aus der Datenbank des ZfKD (49); Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2014 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ (53); Janssen Berechnungen 2020 (48).

Die im Jahr 2013 für das Berichtsjahr 2014 prognostizierte 1-Jahres-Inzidenz stimmt sehr gut mit der im Jahr 2017 in der Datenbank des ZfKD hinterlegten 1-Jahres-Inzidenz für das Berichtsjahr 2014 überein.

Die Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 ihrerseits wird durch das Fortschreiben der mittleren jährlichen Veränderung seit der letzten Trendänderung ermittelt. Da die 1-Jahres-Inzidenz als Basis für die Prognose der Inzidenz der Jahre 2020 bis 2025 dient, erscheint es gerechtfertigt, eine lineare Wachstumsrate als konservative Methode und nicht andere Modellierungsformen anzunehmen.

Um die zu verwendende Wachstumsrate zu ermitteln, werden die Daten zur 1-Jahres-Inzidenz der Jahre 1999 bis 2014 aus der Datenbank des ZfKD herangezogen. Werden die jährlichen diskreten Wachstumsraten für die Berichtsjahre 2010 bis 2014 aus den Daten der Berichtsjahre 2009 bis 2014 (5-Jahres-Intervall) für die Berechnung der mittleren arithmetischen Wachstumsrate berücksichtigt, so resultiert eine arithmetische mittlere Wachstumsrate von 0,38 %. Um der Unsicherheit der Abnahme der 1-Jahres-Inzidenz in den Jahren 2013 und 2014 zu begegnen, wird der Zeitraum, aus dem die arithmetische mittlere Wachstumsrate berechnet wird, vergrößert. Werden die jährlichen diskreten Wachstumsraten für die Berichtsjahre 2005 bis 2014 aus den Daten der Berichtsjahre 2004 bis 2014 (10-Jahres-

Intervall) für die Berechnung der mittleren arithmetischen Wachstumsrate berücksichtigt, so ergibt sich eine arithmetische mittlere Wachstumsrate von 1,36 %.

Somit resultiert eine Spanne von 0,38 % bis 1,36 %. Diese Wachstumsraten werden nun ausgehend von der im Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ prognostizierten 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 (1) für die Jahre 2020 (ab 2019) bis 2025 fortgeschrieben (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) bis zum Jahr 2025

Jahr							
2018 ^a	2019 ^b	2020 ^b	2021 ^b	2022 ^b	2023 ^b	2024 ^b	2025 ^b
Männer ICD-10 C90							
3.900	3.915 3.953	3.930 4.006	3.945 4.061	3.960 4.116	3.975 4.172	3.991 4.228	4.006 4.286
Männer ICD-10 C90.0 ^c							
3.826	3.840 3.877	3.855 3.930	3.870 3.983	3.885 4.037	3.900 4.092	3.915 4.147	3.930 4.204
Frauen ICD-10 C90							
3.100	3.112 3.142	3.124 3.185	3.136 3.228	3.148 3.272	3.160 3.316	3.172 3.361	3.184 3.406
Frauen ICD-10 C90.0 ^c							
3.041	3.053 3.082	3.064 3.124	3.076 3.166	3.088 3.209	3.100 3.253	3.112 3.297	3.124 3.341
GESAMT ICD-10 C90							
7.000	7.027 7.095	7.054 7.191	7.081 7.289	7.108 7.387	7.135 7.488	7.163 7.589	7.190 7.692
GESAMT ICD-10 C90.0 ^c							
6.866	6.893 6.959	6.919 7.054	6.946 7.149	6.972 7.246	6.999 7.345	7.026 7.444	7.053 7.545
<p>a: Ausgangswert 2018 = Prognose 1-Jahres-Inzidenz der Oberdiagnose ICD 10 C90 für Männer und Frauen aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“.</p> <p>b: Berechnet mit einer mittleren arithmetischen Wachstumsrate von jährlich 0,38 % bzw. 1,36 %.</p> <p>c: Die Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein bieten eine Auftrennung der inzidenten Fälle in die Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 an. Von allen Diagnosen in der Kategorie Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildung (ICD-10 C90) entfallen 98,09 % auf die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom). Da keine Hinweise bestehen, dass in den anderen Bundesländern eine andere Verteilung vorherrscht, werden daher bundesweit 100 %-98,09 %=1,91 % von den Inzidenzzahlen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 subtrahiert, um alleinig die Gruppe der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) zu identifizieren.</p>							

Jahr							
2018 ^a	2019 ^b	2020 ^b	2021 ^b	2022 ^b	2023 ^b	2024 ^b	2025 ^b
Abkürzungen: C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten.							
Quelle: 1-Jahres-Inzidenz aus der Datenbank des ZfKD (49), Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ (1); Janssen Berechnungen 2020 (48).							

Ausgehend von einer prognostizierten 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 von 7.000 Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 und von 6.866 Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 ergibt sich durch Fortschreibung der linearen Wachstumsraten von 0,38 % bzw. 1,36 % für das Jahr 2025 eine 1-Jahres-Inzidenz von 7.190 bis 7.692 Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 und von 7.053 bis 7.545 Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 (Tabelle 3-10).

3.2.3.7 Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen der Prävalenz und der Inzidenz

Die Berechnungen der Prävalenz und der Inzidenz und damit auch die Prognosen bis zum Jahr 2025 sind mit Unsicherheiten behaftet. Eine Übersicht über die Unsicherheiten ist in der Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Schätzung der Patienten mit einer ICD-10 C90.0 Diagnose	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Daten zur Unterdiagnose ICD-10 C90.0 sind nur in vier der elf auf der Website des GEKID abrufbaren Landeskrebsregister erhältlich • Die erhaltenen Daten zur Unterdiagnose ICD-10 C90.0 bilden nur ca. ein Fünftel aller Neuerkrankungen ab • Die Hochrechnung beinhaltet die Annahme, dass die ermittelte Zahl der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 auf andere Regionen in Deutschland übertragbar ist • Die Übertragung von aus der Inzidenz erhaltene Diagnoseanteile auch auf die Prävalenz birgt Unsicherheit
10-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für das Berichtsjahr 2014 erreichen zwölf Bundesländer eine geschätzte Vollzähligkeit von mindestens 90 %, sieben Bundesländer sogar von über 95 %, daher leichte Unterschätzung • Daten des ZfKD mit methodischer Limitation: Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten, werden nicht berücksichtigt • Durch Berücksichtigung der ebenfalls in der Datenbank des ZfKD abrufbaren absoluten Überlebensraten entsteht eine Näherung an die tatsächliche Prävalenz • Überschätzung möglich, da die 10-Jahres-Überlebensrate von neu diagnostizierten Patienten auf die 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 übertragen wurde, die nicht nur neu diagnostizierte, sondern auch innerhalb der zehn Jahre zuvor erkrankte Patienten erfasst, wodurch zumindest eine Annäherung der Werte an die Daten aus einer Krankenkassendaten-Analyse (52) erreicht wird • Unterschätzung möglich, da die eben erwähnte Krankenkassendaten-Analyse (52) die Daten von 2010 widerspiegelt • Veralteter Datenstand der 10-Jahres-Prävalenz (2014) erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr

1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für das Berichtsjahr 2014 erreichen zwölf Bundesländer eine geschätzte Vollzähligkeit von mindestens 90 %, sieben Bundesländer sogar von über 95 %, daher leichte Unterschätzung • Veralteter Datenstand (2014) und nur eine Prognose für das Jahr 2018 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2025	<p>Wahrscheinlich Unterschätzung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine ausreichende Datenbasis verfügbar • Zur Berechnung der mittleren jährlichen Wachstumsrate werden die jährlichen Wachstumsraten der 10-Jahres-Prävalenzen der letzten verfügbaren fünf Berichtsjahre (2010-2014) zugrunde gelegt • Die Annahme einer linearen jährlichen Wachstumsrate stellt eine Näherung für die Berechnung der 10-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2025 dar
Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2025	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur veraltete und unvollständige Datenbasis verfügbar (aktuellste Daten: 2014) • Für 2018 liegt lediglich eine Prognose vor • Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen, welche seit Aufzeichnungsbeginn in den Daten sichtbar sind, können keine plausiblen Begründungen hergeleitet werden • Die Annahme einer linearen jährlichen Wachstumsrate stellt eine Näherung für die Berechnung der 1-Jahres-Inzidenz bis zum Jahr 2025 dar
<p>Abkürzungen: GEKID: Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.</p>	

Bei dem in diesem Dossier betrachteten Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, handelt es sich um neu diagnostizierte Patienten. Daher basieren alle Berechnungen zur Zielpopulation für dieses Anwendungsgebiet auf der in diesem Abschnitt dargelegten Herleitung der 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.959 bis 4.178	3.472 bis 3.665 ^a
<p>a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 72,8 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2018 (54) und einer Gesamtbevölkerung von 83 Millionen im Jahr 2018 (55) 87,7 %.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quelle: Janssen Berechnungen 2020 (48).</p>		

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Übersicht der Berechnungsschritte

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

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

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

Schritt 1:

Die Basis bildet die in Abschnitt 3.2.3.4 in der Tabelle 3-10 dargestellte 1-Jahres-Inzidenz für die Oberdiagnose ICD-10 C90 für das Jahr 2020, die aus dem Fortschreiben der im Bericht „Krebs in Deutschland 2013/201“ prognostizierten 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 resultiert (1).

Schritt 2:

Unter Verwendung der Angaben verschiedener Landeskrebsregister wird wie in Abschnitt 3.2.3.4 beschrieben die 1-Jahres-Inzidenz für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 für das Jahr 2020 ermittelt.

Schritt 3:

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

Schritt 4:

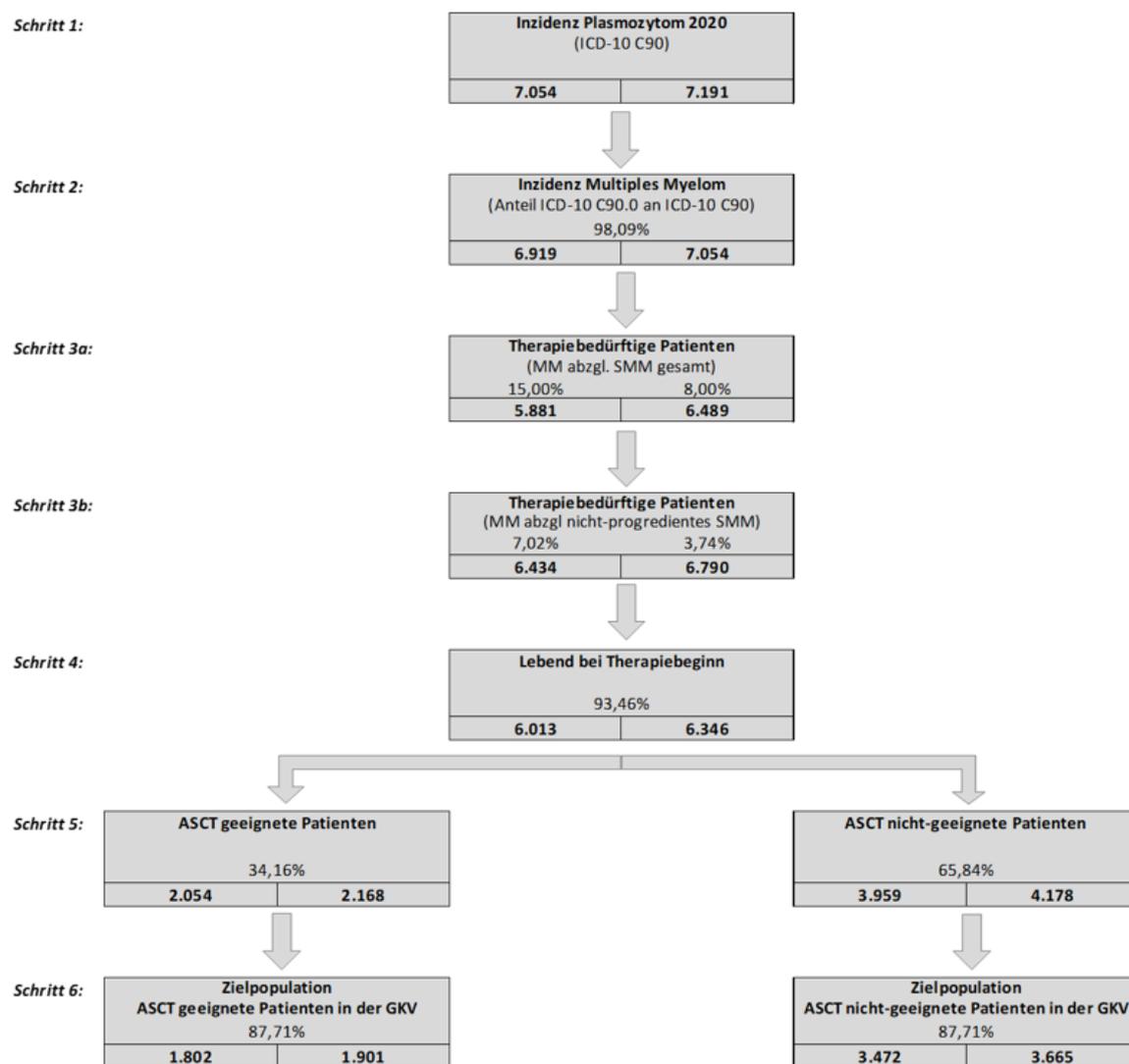
Die erhaltene Population der therapiebedürftigen Patienten wird um diejenigen Patienten angepasst, die zwar grundsätzlich für eine Therapie geeignet sind, jedoch vor Therapiebeginn versterben.

Schritt 5:

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

Schritt 6:

Im letzten Schritt wird der in Schritt 5 ermittelte jeweilige Anteil derjenigen Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet bzw. nicht geeignet sind, für die in der GKV versicherten Patienten berechnet. Auf diese Weise resultiert die Zielpopulation sowohl für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, als auch für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht-geeignet sind.



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

Quelle: Janssen Berechnungen 2020 (48)

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

Detaillierte Darstellung der Berechnungsschritte

Schritt 1:

Die Basis bildet die in Abschnitt 3.2.3.4 dargestellte 1-Jahres-Inzidenz für die Oberdiagnose ICD-10 C90 für das Jahr 2020 (Tabelle 3-10), die aus dem Fortschreiben der im Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ prognostizierten 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2018 resultiert (1).

Daraus ergibt sich für die Zahl der an einer ICD-10 C90-Diagnose erkrankten Patienten eine Spanne von 7.054 bis 7.191 für das Jahr 2020.

Schritt 2:

In Abschnitt 3.2.3.4 ist basierend auf den Datenbanken der Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein, die eine detaillierte Abfrage sowohl der Oberdiagnose ICD-10 C90 als auch der Unterdiagnosen ICD-10 C90.0, ICD-10 C90.1 und ICD-10 C90.2 ermöglichen, der Anteil der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 98,09 % bestimmt worden. Die Daten zur Unterdiagnose ICD-10 C90.0 bilden nur ca. ein Fünftel aller Neuerkrankungen der Jahre 2013, 2014 und 2015 ab. Dieses wird als ausreichend repräsentativ angesehen, sodass die Hochrechnung die Annahme beinhaltet, dass die ermittelte Zahl der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 auf andere Regionen in Deutschland übertragbar ist. Von den 7.054 bis 7.191 Patienten werden also 1,91 % subtrahiert. Nach diesem Berechnungsschritt verbleibt somit eine Spanne von 6.919 Patienten bis 7.054 Patienten mit der Unterdiagnose ICD-10 C90.0, Multiples Myelom (48).

Schritt 3:

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

Zunächst gibt es Patienten, welche keine Therapie wünschen. Raab et al. haben von 435 Ärzten aus sieben europäischen Ländern (inkl. Deutschland) die Patientenakten der Patienten mit Multiplem Myelom ausgewertet (56). Von den dort untersuchten 7.635 Patienten haben 890 Patienten nie eine Therapie erhalten. Davon lehnen 3 % eine Therapie ab. Damit lässt sich der Anteil der auf eigenen Wunsch nicht therapierten Patienten an der Gesamtheit der ausgewerteten Patienten auf ca. 0,4 % beziffern. Dieser Anteil ergibt gerundet 0 % und ist somit in der Gesamtschau zu vernachlässigen.

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

Patienten mit asymptomatischem Multiplen Myelom benötigen vielfach über eine lange Zeit hinweg keine Therapie. Diese von Kyle et al. gemachte Entdeckung resultiert aus der Beobachtung, dass Patienten, die die Kriterien für die Diagnose eines Multiplen Myeloms erfüllen, jedoch keine Symptome eines Multiplen Myeloms zeigen, auch ohne Chemotherapie über Jahre hinweg stabil blieben. Zur besseren Beschreibung und Abgrenzung der Patienten mit einem asymptomatischen Myelom wurde diese Form des Multiplen Myeloms als schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma, SMM) bezeichnet (57).

Patienten mit einem SMM bedürfen noch keiner Therapie (58). Sie können jedoch im Verlauf der Zeit therapiebedürftig werden, wenn eine Progression von einem SMM zu einem Multiplen Myelom erfolgt ist. Grundsätzlich ist das SMM eine Erkrankung, die sich durch eine entsprechende Diagnostik ergibt. Daher resultieren in Abhängigkeit von der verwendeten Diagnostik zu verschiedenen Berichtsjahren unterschiedliche Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten mit einem SMM ist bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren das Multiple Myelom betreffend mit einer Spanne von 8 % bis 15 % quantifiziert worden (59-62). Der untere Wert der Spanne von 8 % resultiert aus Daten von Patienten der Mayo-Klinik, die zwischen 1970 und 1995 mit Multiplen Myelom diagnostiziert wurden. Von den dort 3.549 dokumentierten Patienten erfüllten 276 Patienten die Kriterien für ein SMM (63). Der obere Wert der Spanne von 15 % resultiert aus Daten von Patienten des MD Anderson Cancer Center, die zwischen 1974 und 1991 mit Multiplem Myelom diagnostiziert wurden. Von den 638 Patienten zeigten 95 Patienten keine Symptome und hatten eine nur geringere Tumormasse, sodass sie über einen langen Zeitraum keiner Therapie bedurften (64).

Die in den genannten Nutzenbewertungsverfahren des IQWiG quantifizierte Spanne von Patienten mit einem SMM von 8 % und 15 % deckt sich gut mit aktuelleren Publikationen zum Anteil von SMM an der Gesamtheit des Multiplen Myeloms. In einem schwedischen Myelom-Register, das ein prospektives Register zur Erfassung von Versorgungsdaten darstellt, sind von 2008 bis 2011 insgesamt 2.494 Patienten mit einem neu diagnostiziertem Multiplen Myelom dokumentiert worden. Davon erfüllten 360 Patienten, also 14,4 % die Kriterien für ein SMM (65). Eine amerikanische Arbeitsgruppe nutzt die Datenbank des Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) der USA, die mit Daten aus 18 nationalen Krebsregistern bestückt ist (66). Hieraus greift die Arbeitsgruppe auf Daten aus den Jahren 2003 bis 2011 zurück. Von 86.327 dokumentierten Fällen mit Multiplem Myelom entfallen 13,8 % auf das SMM (67).

Um den bei der Ableitung der Zielpopulation entstandenen Unterschätzungen und Überschätzungen Rechnung zu tragen, werden die weiteren Berechnungen mit der Spanne von 8 % und 15 % durchgeführt (Schritt 3a).

Es reicht jedoch nicht, den Anteil der Patienten mit SMM von der Anzahl der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 abzuziehen. Diese Betrachtung ließe unberücksichtigt, dass Patienten mit der Diagnose SMM ein Multiples Myelom entwickeln und dann therapiebedürftig werden. In einer aktuellen Publikation von Lakshman et al. wird das Risiko einer Progression vom SMM zum Multiplen Myelom analysiert (68). Hierzu werden die Daten von 421 Patienten der Mayo-Klinik, die zwischen 2003 und 2015 mit einem SMM diagnostiziert wurden, näher betrachtet und die Krankheitsprogression anhand der überarbeiteten IMWG-Kriterien (17) beurteilt. Der Analyse zufolge erlitten während einer Follow-Up-Zeit von 74,8 Monaten 165 Patienten (39,2 %) eine Krankheitsprogression, 158 Patienten entwickelten ein Multiples Myelom und sieben Patienten eine AL Amyloidose. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression beträgt 57,3 Monate. Insgesamt beträgt das Risiko für eine Krankheitsprogression im ersten Jahr 18 %, 10 % jährlich in den darauffolgenden drei Jahren und 4 % jährlich in den dann folgenden Jahren bis 10 Jahre nach Diagnose. Unter Berücksichtigung dieser Angaben beläuft sich die kumulierte 10-Jahreswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression demnach auf 53,21 % (48). Das heißt, 46,79 % der SMM Patienten werden nicht therapiebedürftig und müssen daher direkt von der Anzahl der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 subtrahiert werden (Schritt 3b).

Nach diesem Berechnungsschritt ergibt sich somit eine Spanne von 6.434 Patienten bis 6.790 Patienten mit einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom (48).

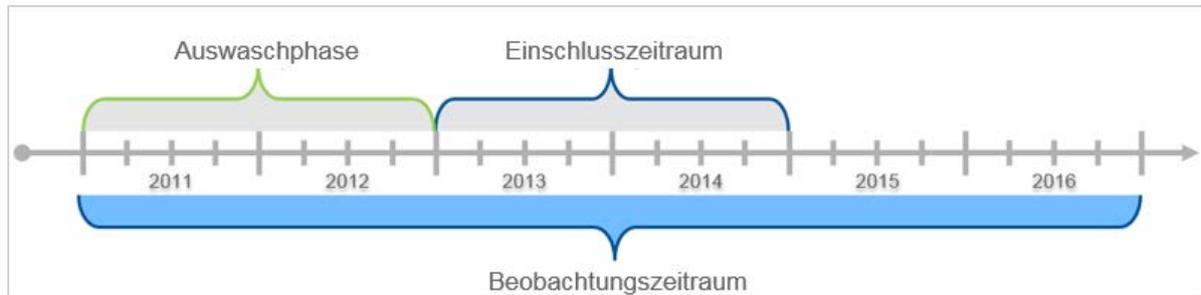
Schritt 4:

Neben den Patienten, die eine Therapie ablehnen oder die nicht therapiebedürftig sind, gibt es eine weitere Patientengruppe, die keine Myelomtherapie erhält. Das sind diejenigen Patienten, die versterben, bevor sie eine Myelomtherapie erhalten. Die Auswertung einer Krankenkassendaten-Analyse zeigt, dass von den identifizierten Patienten mit der Diagnose eines neu diagnostiziertem Multiplen Myelom 6,54 % innerhalb der ersten zwei Quartale nach der Diagnosestellung und damit vor Beginn der Myelomtherapie versterben (69). Eine ausführliche Beschreibung der Krankenkassendaten-Analyse findet sich unter Schritt 5. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die in der Analyse der Krankenkassendaten innerhalb von zwei Quartalen nach Diagnosestellung ohne Myelomtherapie versterben lediglich für eine bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahme (best supportive care, BSC) und daher nicht für eine Therapie, wie sie die hier abzuleitende Zielpopulation erhalten soll, infrage kommen. Aus diesem klinischen Grund werden die Daten aus der Versorgungsrealität herangezogen und die Patienten aus der Betrachtung der Zielpopulation herausgerechnet. Nach diesem Berechnungsschritt ergibt sich somit eine Spanne von 6.013 Patienten bis 6.346 Patienten mit einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom, die zu Beginn der Therapie noch leben (48).

Schritt 5:

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

Hierzu werden die Ergebnisse einer Krankenkassendaten-Analyse herangezogen, die im Auftrag der Janssen-Cilag GmbH von der Xcenda GmbH durchgeführt wurde (69). Datengrundlage ist die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die Daten aus 70 verschiedenen Krankenkassen von ca. vier Millionen gesetzlich krankenversicherten Personen (Stand 01.01.2017) enthält. Diese repräsentieren 4,9 % der Gesamtbevölkerung und 5,7 % der GKV-Bevölkerung. Die Datenbank repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes. Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (70). Die Analyse beruht auf Daten des Zeitraums vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2016. Der Patienteneinschluss erfolgt im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2014. Die in diesem Zeitraum kodierte Diagnose eines Multiplen Myeloms markiert das Indexquartal. Davon ausgehend wird für jeden Patienten ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von acht Quartalen definiert. Für jeden Patienten wird ebenfalls eine individuelle zweijährige Nachbeobachtungszeit definiert, damit Kenntnis darüber erhalten wird, welche Therapie der Patient im Laufe der Zeit erhalten hat. Damit ergibt sich die in Abbildung 3-5 gezeigte Studiendauer.



Quelle: Krankenkassendaten-Analyse (69)

Abbildung 3-5: Beobachtungszeitraum der Krankenkassendaten-Analyse

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

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

ATC-Codes:

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

OPS-Codes:

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

OPS-Codes:

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

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

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

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

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

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

Die Tabelle 3-13 gibt eine Übersicht über die für die Krankenkassendaten-Analyse zur Verfügung stehenden Patientenzahlen und prozentualen Anteile.

Tabelle 3-13: Patientenzahlen in der Krankenkassendaten-Analyse

Nr.	Patientengruppe	Anzahl
a)	Vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 kontinuierlich beobachtbare Patienten (ausgenommen die im Zeitraum von 2013-2016 verstorbenen Patienten und die im Zeitraum von 2011-2014 geborenen Patienten)	2.956.807
b)	Patienten mit mindestens einer Diagnose ICD-10 C90.0 im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnose) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2014	2.860
c)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (kein ICD-10 C90.0 in der individuellen Zwei-Jahres-Periode)	1.101
d)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom ohne medikamentöse Myelomtherapie in der individuellen Follow-Up-Periode und den folgenden sieben Quartalen (n, % von c)	668 (60,7 %)
e)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der individuellen Follow-Up-Periode und den folgenden sieben Quartalen (n, % von c)	433 (39,3 %)
f)	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit einer ASCT in der ersten Therapielinie (n, % von e)	124 (28,6 %)
g)	Nicht für eine ASCT-geeignete Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie (n, % von e)	239 (55,2 %)
h)	Nicht-klassifizierte Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie (n, % von e)	70 (16,2 %)
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellneubildungen; C90.0: Multiples Myelom; ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases and Related Health Problems) Version 10; n: Anzahl gültiger Beobachtungen. Quelle: Krankenkassendaten-Analyse (69).		

Der nicht-klassifizierte Anteil der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie ist mit 16,2 % recht groß. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zu Daratumumab bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen (62), empfohlen, diese Patienten für die Bestimmung der Anteile der Patienten mit einer ASCT in der ersten Therapielinie und der Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, auszuschließen. Damit ergeben sich die in der Tabelle 3-14 dargestellten Patientenzahlen und prozentualen Anteile.

Tabelle 3-14: Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der Krankenkassendaten-Analyse

Patientengruppe		Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit einer ASCT in der ersten Therapielinie	Nicht für eine ASCT-geeignete Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie	Nicht-klassifizierte Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Myelomtherapie in der ersten Therapielinie
	n N	124	239	70
Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Therapie in der ersten Therapielinie	433	28,64 %	55,2 %	16,17 %
Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom mit medikamentöser Therapie in der ersten Therapielinie unter Ausschluss der nicht klassifizierten Patientengruppe	363	34,16 %	65,84 %	-
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population. Quelle: Krankenkassendaten-Analyse (69).				

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

Werden diese prozentualen Anteile auf die in Schritt 4 ermittelte Spanne derjenigen therapiebedürftigen, lebenden Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom angewendet, so ergibt sich für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, eine Spanne für die Zielpopulation von 2.054 bis 2.168. Für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eine Spanne für die Zielpopulation von 3.959 bis 4.178.

Die für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, erhaltene Spanne für die Zielpopulation von 2.054 bis 2.168 passt gut mit den in dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen aufgeführten 2.052 Fällen für das Jahr 2018, mit den 1.976 Fällen für das Jahr 2017 und mit den für das Jahr 2016 registrierten 1.980 Fällen überein (71). Das Register umfasst eine Vollerhebung der in Deutschland durchgeführten autologen Stammzelltransplantationen bei der Indikation Multiples Myelom und ist daher von hoher Qualität.

Somit ist die in diesem Abschnitt gemachte Ableitung in guter Übereinstimmung mit den aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen verfügbaren Zahlen.

Schritt 6:

Im letzten Schritt muss die in Schritt 5 erhaltene Zielpopulation für den Anteil der Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 82,9 Millionen (Stand 30. September 2018) (55) und 72,8 Millionen Personen in der GKV (54) ergibt sich ein Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,7 % (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anteil der Personen in der GKV in Deutschland im Jahr 2020

	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	82.979.100
Personen in der GKV insgesamt ^b	72.781.000
Anteil Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung (%)	87,7
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (55).	
b: basierend auf den Daten des BMG (54).	
Abkürzungen: BMG: Bundesministerium für Gesundheit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Unter Berücksichtigung dieses prozentualen Anteils ergibt sich für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, eine Spanne für die Zielpopulation in der GKV von 1.802 bis 1.901, für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eine Spanne für die Zielpopulation in der GKV von 3.472 bis 3.665.

Die Zielpopulation des für dieses Dossier bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebietes von Daratumumab zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (Anwendungsgebiet A), beträgt 3.472 bis 3.665 Patienten in der GKV.

Die einzelnen Schritte zur Berechnung sind aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheiten behaftet, welchen auch durch die Darstellung einer Spanne nicht vollumfänglich Rechnung getragen werden kann. Unsicherheiten entstehen unter anderem dadurch, dass für die einzelnen Berechnungsschritte unterschiedliche Quellen zur Bestimmung der Anteile herangezogen werden müssen. Dieses wiederum beinhaltet Unterschiede in den Erhebungsmethoden und der ausgewählten Stichprobe. Den Unsicherheiten kann mit den Zahlen für die autologen Stammzelltransplantationen beim Multiplen Myelom aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen begegnet werden (71). Diese sind in guter Übereinstimmung mit den aus der Ableitung erhaltenen Zahlenwerten für die Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. In der Umkehrung stützen die Zahlen damit auch die Zahlen der aus der Ableitung erhaltenen Zahlenwerte für die Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

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

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.472 bis 3.665

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 sowohl medizinische Handbücher und Leitlinien als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.2 werden zusätzlich noch die aktuellen Fachinformationen der erwähnten Arzneimittel zugrunde gelegt.

Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebietes werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Hier sind die Prävalenz und die Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C90 öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Zur Ableitung der Unterdiagnose ICD-10 C90.0 werden zusätzlich die ebenfalls öffentlich zugänglichen Datenbanken der Landeskrebsregister von Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein konsultiert. Die Prognose der 10-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2025 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD unter Berücksichtigung der Daten aus den Datenbanken der Landeskrebsregister für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0. Die Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2025 wird ausgehend von der vom RKI

gemachten Prognose für das Jahr 2018, die in der öffentlich zugänglichen Gesundheitsberichterstattung des Bundes aufgeführt ist (1), unter Berücksichtigung der Daten aus den Datenbanken der Landeskrebsregister für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 berechnet.

Für die Berechnung der Zielpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes in Abschnitt 3.2.4 wird von der vom RKI publizierten Prognose für die Inzidenz für das Jahr 2018 unter Berücksichtigung der Daten aus den Datenbanken der Landeskrebsregister für die Unterdiagnose ICD-10 C90.0 und der Hochrechnung für das Jahr 2020 ausgegangen. Für die Bestimmung des Anteils der SMM-Patienten wird auf eine bereits quantifizierte Spanne aus abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zurückgegriffen (59-61). Diese Daten werden mit Daten aus einer orientierenden Literaturrecherche abgeglichen und bestätigt (65, 67). Zur Bestimmung des Anteils der SMM-Patienten in der Zielpopulation, die im Verlauf ihrer Erkrankung therapiebedürftig werden, wird eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Neben der vielfach zitierten Publikation von Kyle et al. aus dem Jahr 2007 (63) wird eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2018 ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Kyle identifiziert (68). Da diese einerseits einen größeren und aktuelleren Datensatz analysiert und andererseits die Krankheitsprogression anhand der überarbeiteten IMWG-Kriterien (17) beurteilt, wird diese Publikation für die Bestimmung des Anteils der SMM-Patienten in der Zielpopulation, die im Verlauf ihrer Erkrankung therapiebedürftig werden, verwendet. Für die weiteren Schritte zur Berechnung der Zielpopulation – Berücksichtigung der lebenden Patienten mit Multiplem Myelom und die Aufteilung der Patienten mit Multiplem Myelom in für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet und nicht geeignet – wird auf eine Krankenkassendaten-Analyse zurückgegriffen. Die durchgeführte Krankenkassendaten-Analyse basiert auf Daten aus der Forschungsdatenbank des InGef, und enthält Daten aus 70 verschiedenen Krankenkassen von ca. vier Millionen gesetzlich krankenversicherten Personen (Stand 01. Januar 2017). Diese repräsentieren 4,9 % der Gesamtbevölkerung und 5,7 % der GKV-Bevölkerung. Die Datenbank repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes. Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (70). Somit stellt die Krankenkassendaten-Analyse eine solide Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet und nicht geeignet sind, dar.

Krankenkassendaten stellen für eine Fragestellung wie die nach der Aufteilung in zwei Gruppen (für eine ASCT geeignet vs. für eine ASCT nicht geeignet) eine adäquate Quelle dar. Bei ihnen liegt im Gegensatz zu Registern kein Selektionsbias vor, da in Krankenkassendaten alle GKV-versicherten Patienten eingeschlossen sind. Der Anteil an Patienten, der für eine ASCT geeignet ist, kann prinzipiell auch aus dem Jahresbericht des Deutschen Register für Stammzelltransplantationen entnommen werden (71). Hier sind aber nicht diejenigen Patienten erfasst, die nicht für eine ASCT geeignet sind. Um die Anteile der jeweiligen Zielpopulation aus einer einzigen Datenquelle abzuleiten, wird eine Krankenkassendaten-Analyse herangezogen. Das erhaltene Ergebnis für den Anteil der Patienten, die für eine ASCT geeignet

sind, wird dann mit dem Ergebnis des Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (71) verglichen.

Für den letzten Schritt, der Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamts (55) und des Bundesministeriums für Gesundheit (54) verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. RKI. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe 2017. 2017.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-7.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2007;138:563-79.
4. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-64.
5. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European Journal of Haematology*. 2006;77:378-86.
6. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2014;8:407-13.
7. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Review of Hematology*. 2014;7:113-25.
8. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007;21:1231-46.
9. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18:673-88.
10. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:587-600.
11. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1779-88.
12. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) 2017. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.

13. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group*. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:4976-84.
14. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. *British Journal of Haematology*. 2011;154:76-103.
15. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. *International Journal of Cardiology*. 2015;203:305-6.
16. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom 2018*; [accessed 12.04.2018]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e538-e48.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
19. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. *Leukemia*. 2006;20:1467-73.
20. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e46.
21. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordon L, Cedena MT, Puig N, et al. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials*. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2900-10.
22. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. *Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis*. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(12):1565-8.
23. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. *Leukemia*. 2014;28(2):258-68.
24. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside*. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(5):286-95.
25. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. *Blood*. 2014;123(20):3073-9.
26. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. *JAMA Oncology*. 2017;3(1):28-35.
27. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)*. *Leukemia*. 2018.
28. Holland JF, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, Brindley CO, et al. *A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma*. *Blood*. 1966;27:328-42.

29. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *Multiple myeloma: II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients*. Journal of the American Medical Association. 1964;189:758-62.
30. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances*. American Journal of Hematology. 2016;91:90-100.
31. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study*. The Lancet. 2010;376(9758):2075-85.
32. Kumar L, Mookerjee A, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Srinivas V. *Low dose dexamethasone plus lenalidomide (Len-dexa) versus thalidomide (Thal-dexa) as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study*. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2015;15:e146.
33. Liwing J, Uttervall K, Lund J, Aldrin A, Blimark C, Carlson K, et al. *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population*. Br J Haematol. 2014;164(5):684-93.
34. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma*. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(4):448-55.
35. Morabito F, Brinchen S, Larocca A, Wijermans P, Victoria Mateos M, Gimsing P, et al. *Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study*. American Journal of Hematology. 2014;89(4):355-62.
36. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Duhrsen U, Lu J, et al. *Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial*. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(30):3609-17.
37. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials*. Blood. 2011;118(5):1239-47.
38. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. *Multiple myeloma*. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.
39. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. *Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival*. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35):5775-82.
40. Robinson D, Jr., Esseltine DL, Regnault A, Meunier J, Liu K, van de Velde H. *The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials*. Br J Haematol. 2016;174(3):368-81.

41. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr., Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, et al. *Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial*. *European Journal of Haematology*. 2012;89(1):16-27.
42. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, et al. *Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide*. *Haematologica*. 2015;100(6):826-33.
43. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlovski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma*. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-15.
44. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma*. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(6):518-28.
45. GEKID. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Das Manual der Krebsregistrierung*; Zuckschwerdt-Verlag; 2019.
46. RKI. *Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016.
47. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3 A Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2622/2018-09-28_Modul3A_Daratumumab.pdf.
48. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Cilag - Berechnung der Zielpopulation*. 2020.
49. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Plasmozytoms*. 2017; [accessed 30.04.2019]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
50. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019* Bethesda: National Cancer Institute; 2019; [accessed 26.04.2019]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_18_myeloma.pdf.
51. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms*. 2017; [accessed 24.04.2019]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
52. Tomeczkowski J, Wirth D, Tapprich C, Knauf W. *PCN27 Analysis of Prevalence and Treatment of Multiple Myeloma in German Statutory Sick Funds Claim Data*. *Value in Health*. 2012;15(7):A413.
53. RKI. *Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe 2013*. 2013.
54. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln*. 2019; [accessed 02.05.2019]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf.

55. Destatis. *Statistisches Bundesamt. 2018. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 30.09.2018. 2019; [accessed 02.05.2019]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.*
56. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. *Multiple myeloma: practice patterns across Europe. EHA Annual Congress Abstracts 2015:P647. New Evidence in Oncology; Oct. 3.2 2015. p. 13-7.*
57. Kyle RA, Greipp PR. *Smoldering Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 1980;302(24):1347-9.*
58. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28):470-6.*
59. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 351, Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid. Stand: Dezember 2015. 2015. https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf*
60. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 367, Carfilzomib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand: Februar 2016. 2016. https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.*
61. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 452, Carfilzomib (Multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand: Oktober 2016. 2016. https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf*
62. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 698, Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Dezember 2018. 2018. https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.*
63. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2582-90.*
64. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. *Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. The American Journal of Medicine. 1993;94(1):57-61.*
65. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. *Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma. New England Journal of Medicine. 2013;369(18):1762-5.*
66. Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, Gonsalves WI, Kapoor P, Siddiqui MA, et al. *Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. Blood Cancer Journal. 2016;6(10):e486-e.*
67. Ravindran A, Bartley AC, Ashrani AA, Gonsalves WI, Hashmi SK, Kapoor P, et al. *Prevalence and survival of smoldering multiple myeloma in the US: Analysis using a national dataset. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):8035-.*
68. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. *Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer Journal. 2018;8(6).*

69. Xcenda GmbH. *Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Endbericht Version 1.2.* 2018.
70. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database.* *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25(1):106-9.
71. DRST. *Deutsches Register für Stammzelltransplantation e.V. Jahresbericht 2018.* 2019. <http://www.drst.de/drst/download/jb2018.pdf>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklus 1-2): 1x wöchentlich Woche 9-24 (Zyklus 3-6): 1x alle 2 Wochen Woche 25-52 (Zyklus 7-13): 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 14+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1-21	13	21
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg	13	4

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 40 mg 1x täglich an den Tagen 1, 8, 15, 22	13	4
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 200 mg pro Tag p.o. Täglich an 504 Tagen (42 Tage x 12 Zyklen)	12	42
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	12	4
Prednison		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	12	4
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral.</p>				

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

In Tabelle 3-17 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Die Gabe von Lenalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (2).

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

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

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

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

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen über 9 Zyklen. Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m^2 KOF p.o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt. Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF p.o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage insgesamt (3).

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

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

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

Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen. Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m^2 KOF p.o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 36 Behandlungstage. Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF p.o. an den Tagen 1 bis 4 eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich ebenfalls 36 Behandlungstage (3).

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

Die Behandlung mit Lenalidomid erfolgt in einer Dosierung von 25 mg in drei- und vierwöchigen Zyklen. Die Zyklen 1 bis 8 sind dreiwöchig. Die Zyklen 9 und später sind vierwöchig. In den Wochen 1 bis 24 (Zyklus 1-8) erfolgen die Gaben an den Tagen 1-14 eines jeden 21-Tage-Zyklus (112 Gaben). In den Wochen 24 bis 52 (Zyklen 9 bis 15) erfolgen die Gaben an den Tagen 1-21 eines jeden 28-Tage-Zyklus (7 Zyklen x 21 Gaben = 147 Gaben). Ab Woche 53 (Zyklus 16+) erfolgt die Gabe ebenfalls an den Tagen 1-21 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 259 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 273 Behandlungstage an (2).

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

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (2).

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen. Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Daraus ergeben sich für Lenalidomid 21 Behandlungstage pro Zyklus, also 273 Behandlungstage pro Jahr und für Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus und damit 52 Behandlungstage pro Jahr (2).

Bei Lenalidomid und Dexamethason wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen (2).

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison erfolgt in sechswöchigen Zyklen (42 Tage) für maximal 12 Zyklen. Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt in einer Dosierung von 200 mg oral pro Tag. Die Gabe erfolgt täglich. Bei 12 Zyklen zu je 42 Tagen ergeben sich somit insgesamt 504 Behandlungstage (4).

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 16 mg/kg KG <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklus 1-2): 1x wöchentlich Woche 9-24 (Zyklus 3-6): 1x alle 2 Wochen Woche 25-52 (Zyklus 7-13): 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53 (Zyklus 14+): 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchentlichen Zyklen (28 Tage) 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1-21	273

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 200 mg pro Tag p.o. Täglich an 504 Tagen (42 Tage x 12 Zyklen)	504
Melphalan		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	48
Prednison		In sechswöchigen Zyklen (42 Tage); maximal 12 Zyklen 2 mg/kg KG täglich 1x täglich an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus	48
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: peroral.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29.900 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
Lenalidomid		273	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	6.825 mg
Dexamethason		52	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	2.080 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22	16 mg/kg KG x 77,0 kg = 1.232 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28.600 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
Bortezomib		40	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 2,5 mg	100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 17,1 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 114 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	52	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 2,5 mg	130 mg
Melphalan		36	9 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 17,1 mg 9 FTA zu je 2 mg	648 mg
Prednison		36	60 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 114 mg 6 TAB zu je 20 mg	4.320 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für	32	1,3 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 2,47 mg 1 x 2,5 mg	80 mg

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

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (5) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird in einer Dosierung von 16 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 1.232 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg

Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 29.900 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 16.900 mg verbraucht.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

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

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 40 Behandlungstagen werden somit 100 mg verbraucht.

Melphalan

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

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 114 mg pro Gabe. Das sind 6 Tabletten (TAB) zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Es ergeben sich bei 52 Behandlungstagen 130 mg Verbrauch.

Melphalan

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

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF eingenommen. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 114 mg pro Gabe. Das sind 6 TAB zu je 20 mg (120 mg). Insgesamt werden somit bei 36 Behandlungstagen 4.320 mg eingenommen.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 2,47 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Es ergeben sich bei 32 Behandlungstagen 80 mg Verbrauch.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

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

Melphalan

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

Prednison

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	1.979,57 € (Darzalex [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.868,02 € (1,77 € ^a ; 109,78 € ^c)
Daratumumab	506,73 € (Darzalex [®] , 100 mg, N1, 1 St)	477,52 € (1,77 € ^a ; 27,44 € ^c)
Dexamethason	187,76 € ^b (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N2, 50 St)	185,99 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	8.175,19 € (Revlimid [®] , 25 mg, N1, 21 St)	7.707,11 € (1,77 € ^a ; 466,31 € ^c)

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	1.183,73 € (Bortezomib-ratiopharm [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	1.126,31€ (1,77 € ^a ; 55,65 € ^c)
Daratumumab	1.979,57 € (Darzalex [®] , 400 mg, N1, 1 St)	1.868,02 € (1,77 € ^a ; 109,78 € ^c)
Daratumumab	506,73 € (Darzalex [®] , 100 mg, N1, 1 St)	477,52 € (1,77 € ^a ; 27,44 € ^c)
Dexamethason	118,61 € ^b (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N2, 50 St)	116,84 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	187,76 € ^b (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N2, 50 St)	185,99 € (1,77 € ^a)
Lenalidomid	8.175,19 € (Revlimid [®] , 25 mg, N1, 21 St)	7.707,11 € (1,77 € ^a ; 466,31 € ^c)
Melphalan	162,76 € (Alkeran [®] , 2 mg, 50 St)	87,88 € (1,77 € ^a ; 8,40 € ^c ; 64,71 € ^d)
Prednison	26,57 € ^b (Prednison HEXAL [®] , 20 mg, 100 St)	24,80 € (1,77 € ^a)
Thalidomid	506,64 € (Thalidomide Celgene [®] , 50 mg, N1, 28 St)	476,52 € (1,77 € ^a ; 28,35 € ^c)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V b: Festbetrag Stufe 1 c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € und den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel. Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 01. Februar 2020.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (6).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 506,73 € 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 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 27,44 € Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 477,52 €

100 mg (1 Stück): 506,73 €- 27,44 €- 1,77 € = 477,52 €

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 1.979,57 € Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe 109,78 € und der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.868,02 €

400 mg (1 Stück): 1.979,57 €- 109,78 €- 1,77 € = 1.868,02 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 8.175,19 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 466,31 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

25 mg (21 Stück): 8.175,19 €- 466,31 €- 1,77 € = 7.707,11 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,76 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Darzalex® 400 mg, N1, 1 Stück (6).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Darzalex® 100 mg, N1 beträgt 506,73 € 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 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 27,44 € Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 477,52 €

100 mg (1 Stück): 506,73 €- 27,44 €- 1,77 € = 477,52 €

Der AVP für Darzalex® 400 mg, N1 beträgt 1.979,57 € Von diesem AVP sind der Herstellerrabatt in Höhe 109,78 € und der Apothekenrabatt von 1,77 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.868,02 €

400 mg (1 Stück): 1.979,57 €- 109,78 €- 1,77 € = 1.868,02 €

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib-ratiopharm®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.183,73 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 55,65 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 1.183,73 €- 55,65 €- 1,77 € = 1.126,31 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 162,76 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,40 € zzgl. 64,71 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

2 mg (50 Stück): 162,76 €- 8,40 €- 64,71 €- 1,77 € = 87,88 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,57 € welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,01 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib-ratiopharm®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.183,73 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 55,65 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 1.183,73 €- 55,65 €- 1,77 € = 1.126,31 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran[®]) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 162,76 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,40 € zzgl. 64,71 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

2 mg (50 Stück): 162,76 € - 8,40 € - 64,71 € - 1,77 € = 87,88 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL[®]) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,57 € welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 28,95 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib-ratiopharm[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.183,73 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 55,65 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 1.183,73 € - 55,65 € - 1,77 € = 1.126,31 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid[®]) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 8.175,19 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 466,31 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

25 mg (21 Stück): 8.175,19 € - 466,31 € - 1,77 € = 7.707,11 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 118,61 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,76 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Die Kosten für Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 8.175,19 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 466,31 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

25 mg (21 Stück): 8.175,19 € - 466,31 € - 1,77 € = 7.707,11 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD®) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 187,76 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

Die Kosten für Thalidomid (Thalidomide Celgene®) 50 mg 28 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 506,64 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe 28,35 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

50 mg (28 Stück): 506,64 € - 28,35 € - 1,77 € = 476,52 €

Melphalan

Die Kosten für Melphalan (Alkeran®) 2 mg 50 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 162,76 € reduziert um den Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,40 € zzgl. 64,71 € Rabatt gemäß Preismoratorium sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

2 mg (50 Stück): 162,76 € - 8,40 € - 64,71 € - 1,77 € = 87,88 €

Prednison

Die Kosten für Prednison (Prednison HEXAL®) 20 mg 100 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 26,57 €, welcher unter der Festbetrag Stufe 1 in Höhe von 29,01 € liegt, reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (6).

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 22 Folgejahre: 13
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	40
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	52
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	32
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die	-	-	-
Melphalan		-	-	-

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
Prednison	für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 22. März 2019 (Vorgangsnummer: 2018-10-01-D-403) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (7), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (8).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (7).

Daratumumab

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (7).

Daratumumab

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

Bortezomib

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

Melphalan

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

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (7).

Bortezomib

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

Melphalan

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

Prednison

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (7).

Bortezomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

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

Dexamethason

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

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

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

Melphalan

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

Prednison

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01. Oktober 2009 und 9. Ergänzungsvereinbarung zum 01. Januar 2019 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist. Analog für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sind 81,00 € abrechnungsfähig (7).

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 x 71,00 € = 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 22 x 71,00 € = 1.562,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 71,00 € = 923,00 €
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	40 x 81,00 € = 3.240,00 €
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	52 x 81,00 € = 4.212,00 €
Melphalan		-	-
Prednison		-	-

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
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	32 x 81,00 € = 2.592,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Dexamethason		-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	-	-
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.876,34€ <u>Folgejahre:</u> 79.060,54 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 141.509,34 € <u>Folgejahre:</u> 79.983,54 €
+ Lenalidomid		100.192,43 €	-	-	100.192,43 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 240.440,75 € <u>Folgejahre:</u> 179.624,95 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.633,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 242.073,75 € <u>Folgejahre:</u> 180.556,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.794,76 € <u>Folgejahre:</u> 79.060,54 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.562,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 135.356,76 € <u>Folgejahre:</u> 79.983,54 €
+ Bortezomib		45.052,40 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	3.240,00 €	48.292,40 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+ Melphalan		615,16 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	-	615,16 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
+ Prednison		74,40 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10	-	-	74,40 € Für die Zyklen 1-9. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 10
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 179.536,72 € <u>Folgejahre:</u> 79.060,54 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.802,00 € <u>Folgejahre:</u> 923,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 184.338,72 € <u>Folgejahre:</u> 79.983,54 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	58.568,12 €	-	4.212,00 €	62.780,12 €
+ Melphalan		615,16 €	-	-	615,16 €
+ Prednison		74,40 €	-	-	74,40 €
= Gesamtkosten		59.257,68€	-	4.212,00 €	63.469,68 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für	36.041,92 € Für die Zyklen 1-8. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9	-	2.592,00 €	38.633,92 € Für die Zyklen 1-8. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 9

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+ Lenalidomid	eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 46.242,66 <u>Folgejahre:</u> 100.192,43 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 46.242,66 <u>Folgejahre:</u> 100.192,43 €
+ Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,67 € <u>Folgejahre:</u> 371,98 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 419,67 € <u>Folgejahre:</u> 371,98 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.654,02 € <u>Folgejahre:</u> 100.564,41 €	-	2.592,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.246,02 € <u>Folgejahre:</u> 100.564,41 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	100.192,43 €	-	-	100.192,43 €
+ Dexamethason		371,98 €	-	-	371,98 €
= Gesamtkosten		100.564,41 €	-	-	100.564,41 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	34.309,44 €	-	-	34.309,44 €
+ Melphalan		878,80 €	-	-	878,80 €
+ Prednison		99,20 €	-	-	99,20 €
= Gesamtkosten		35.287,44 €	-	-	35.287,44 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 23 Gaben insgesamt 69 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 23 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.868,02 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 477,52 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 139.876,34 € In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 79.060,54 €

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 Hartkapseln (HKP) zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.707,11 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 100.192,43 € Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason werden 2 Packungen Dexamethason TAD[®] 40 mg (50 Stück) benötigt. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 371,98 €

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 240.440,75 € im ersten Behandlungsjahr und 179.624,95 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 242.073,75 € im ersten Behandlungsjahr und 180.556,95 € in allen Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Für eine Gabe von Daratumumab sind drei DFL zu 400 mg und eine DFL zu 100 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden bei 22 Gaben insgesamt 66 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 22 DFL (Wirkstärke 100 mg) benötigt. In allen Folgejahren werden für 13 Gaben insgesamt 39 DFL (Wirkstärke 400 mg) und 13 DFL (Wirkstärke 100 mg) verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 400 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.868,02 € an. Pro Packung mit einer DFL zu 100 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 477,52 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 133.794,76 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 79.060,54 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 40 Gaben zu je 2,47 mg über 9 Zyklen werden 40 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.126,31 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 45.052,40 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,1 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 87,88 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 615,16 € für insgesamt 9 Zyklen. Ab Zyklus 10 fallen keine weiteren Kosten an.

Prednison

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

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 179.536,72 € im ersten Behandlungsjahr und 79.060,54 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 184.338,72 € im ersten Behandlungsjahr und 79.983,54 € in allen Folgejahren.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison*Bortezomib*

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 52 Gaben zu je 2,47 mg werden 52 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.126,31 € an. Die Kosten für 9 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 58.568,12 €

Melphalan

Melphalan wird insgesamt an 36 Behandlungstagen über 9 Zyklen verbraucht. Pro Gabe sind 17,1 mg notwendig ($9 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2$). Diese Menge kann aus 9 FTA zu je 2 mg entnommen werden. Melphalan steht in Packungen zu je 50 FTA zur Verfügung. Für die Gesamtmenge von 648 mg werden insgesamt 7 Packungen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 87,88 € an. Bei der Verwendung von 7 Packungen entstehen Kosten in Höhe von 615,16 € für insgesamt 9 Zyklen.

Prednison

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

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 59.257,68 € über 9 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 63.469,68 € über 9 Zyklen.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 32 Gaben zu je 2,47 mg werden 32 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 1.126,31 € an. Die Kosten für 8 Zyklen pro Patient belaufen sich somit auf 36.041,92 €

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg eingenommen. Eine Arzneimittelpackung mit 21 HKP zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.707,11 € an. Bei 259 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 6.475 mg. In den Folgejahren werden bei 273 Gaben somit 6.825 mg verbraucht. Dafür werden pro Jahr 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 100.192,43 € Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.400 mg Dexamethason im ersten Behandlungsjahr werden 2 Packungen Dexamethason TAD[®] 20 mg (50 Stück) und 1 Packung Dexamethason TAD[®] 40 mg (50 Stück) benötigt. In den Folgejahren werden für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason 2 Packungen Dexamethason TAD[®] 40 mg (50 Stück) benötigt. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 20 mg enthält insgesamt 1.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für das erste Behandlungsjahr auf 419,67 € und auf 371,98 € für alle Folgejahre.

Zusatzkosten

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

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 136.654,02 € im ersten Behandlungsjahr und 100.564,41 € in allen Folgejahren.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 139.246,02 € im ersten Behandlungsjahr und 100.564,41 € in allen Folgejahren.

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Eine Arzneimittelpackung mit 21 HKP zu je 25 mg enthält insgesamt 525 mg des Wirkstoffs. Pro Packung mit 525 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 7.707,11 € an. In einem Jahr werden 6.825 mg verbraucht. Dafür werden 13 Packungen benötigt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 100.192,43 €. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

Dexamethason

Für den Verbrauch von 2.080 mg Dexamethason werden 2 Packungen Dexamethason TAD® 40 mg (50 Stück) benötigt. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD® mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 371,98 €

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 100.564,41 € pro Jahr.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

Thalidomid wird in einer Dosierung 200 mg p.o. pro Tag verabreicht. Ein Zyklus dauert 42 Tage und es gibt 12 Zyklen. Das ergeben sich insgesamt 504 Behandlungstage. Daraus folgt ein Verbrauch von 100.800 mg. Thalidomid steht in einer Packung mit 28 HKP in der Wirkstärke 50 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 476,52 € und enthält 1.400 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 100.800 mg werden 72 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 34.309,44 € über alle 12 Zyklen.

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG p.o. pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,0 kg erfolgt eine Dosierung von 19,25 mg. Hierzu werden 10 FTA zu je 2 mg verbraucht. Durch die insgesamt 12 Zyklen ergeben sich 48 Behandlungstage. Daraus folgt über 12 Zyklen eine Gesamtmenge von 960 mg. Melphalan steht in einer Packung mit 50 FTA in der Wirkstärke 2 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 87,88 € und enthält 100 mg Wirkstoff. Es werden somit 10 Packungen benötigt. Daraus folgen über alle 12 Zyklen Kosten für die GKV in Höhe von 878,80 €

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oral pro Behandlungstag verabreicht. Das bedeutet bei einem Gewicht von 77,0 kg erfolgt eine Dosierung von 154 mg. Hierzu werden 8 TAB zu je 20 mg verbraucht. Über 12 Zyklen gibt es 48 Behandlungstage. Daraus folgt eine Gesamtmenge von 7.680 mg Wirkstoff. Prednison steht in einer Packung mit 100 TAB in der Wirkstärke 20 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 24,80 € und enthält 2.000 mg Wirkstoff. Es werden somit 4 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV in Höhe von 99,02 € über 12 Zyklen.

Zusatzkosten

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 35.287,44 € pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Ausgehend von ca. 3.472 bis 3.665 Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

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

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegt in den Studien MAIA bei 7,1 % in dem Studienarm mit Daratumumab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenzen

In einer Studie zur Patientenpräferenz, an der 282 Patienten mit Multiplem Myelom teilnahmen, war den Patienten eine Verlängerung der Lebenserwartung und der Wirksamkeit der Behandlung besonders wichtig (9). Eine Erstlinientherapie von nicht geeigneten Patienten mit Daratumumab in den zugelassenen Kombinationen mit Lenalidomid und Dexamethason und mit Bortezomib, Melphalan und Prednison entspricht der Patientenpräferenz, da es durch die Therapiekombination mit Daratumumab im gesamten Anwendungsgebiet zu einer zusätzlichen Verlängerung des PFS kommt (2. Datenschnitt: HR = 0,56; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; $p < 0,0001$, siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2) im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01. Februar 2020. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2020. 2020.
2. Celgene Europe B.V. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: Dezember 2019. 2019.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2019. 2019.
4. Celgene Europe B.V. Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2019. 2019.
5. Destatis. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
6. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online 2020; [accessed 01.02.2020]. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
7. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 31. Januar 2018. 2018.
8. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: März 2019. 2019.
9. Mühlbacher AC, Lincke H-J, Nuebling M. Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment. GMS Psycho-Social Medicine. 2008;5:Doc10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (Stand der Information: Januar 2020) (1). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen.

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

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

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (s. u. Interferenzen). Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß den

Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen (IRRs, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) zu reduzieren, sind Hinweise zur Prämedikation und Medikationen nach den Infusionen zu beachten, einschließlich der Hinweise zur Infusionsgeschwindigkeit. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Dosierung

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

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

Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 25 angewendet.	

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

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

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

Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

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

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

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

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

Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosismethotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
a: Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet b: Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.		

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

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

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

Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des drei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 10 angewendet b: Die erste Dosis des vier-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 25 angewendet	

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

Infusionsgeschwindigkeit

Nach der Verdünnung soll Darzalex® mit der in folgender Tabelle 3-29: angegebenen initialen Infusionsgeschwindigkeit intravenös angewendet werden. Die dort angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn keine IRRs auftreten. Um die Anwendung zu erleichtern, kann die erste verordnete Dosis von 16 mg/kg in Woche 1 auf zwei aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden, d. h. jeweils 8 mg/kg an Tag 1 und an Tag 2, siehe folgende Tabelle.

Tabelle 3-29: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von Darzalex® (16 mg/kg)

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

Versäumte Dosis/Dosen

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

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von Darzalex[®] werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle hämatologischer Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex[®] angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll vor der Infusion von Darzalex[®] eine Prämedikation erfolgen. Bei IRRs muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von Darzalex[®] sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden. Zur Behandlung von IRRs kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit Darzalex[®] erforderlich sein, wie im Folgenden beschrieben:

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

Grad 3 (schwer): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, kann der erneute Start der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion auftrat, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 3-29:). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss Darzalex[®] dauerhaft abgesetzt werden.

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

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Infusion

Medikation vor der Infusion

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

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

Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex®-Infusionstagen stattdessen als Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1).

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

- Antipyretika (650 bis 1.000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Medikation nach der Infusion

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

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

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

Prophylaxe einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Darzalex[®] kann schwere IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

In klinischen Studien wurden IRRs bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex[®] behandelten Patienten berichtet. Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meist vom Grad 1-2. Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie. Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex[®] eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex[®] unterbrochen werden. Bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Infusionsreaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex[®] ist umgehend und dauerhaft abzusetzen.

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach Darzalex[®] Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine entsprechende Medikation (z. B. inhalative Kortikoide, kurz- und langwirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen.

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex[®] kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Die Patienten mit einer Neutropenie

sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Eine verzögerte Anwendung von Darzalex[®] kann erforderlich sein, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Eine Dosisreduktion von Darzalex[®] wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

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

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

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

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet. Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die Darzalex[®] erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Darzalex[®] bestimmt werden.

Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit Darzalex[®] und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

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

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

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

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

Es liegen keine humanen und tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Daratumumab während der Schwangerschaft vor. Es ist bekannt, dass monoklonale IgG1-Antikörper nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazentaschranke durchdringen. Deshalb darf Daratumumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potentiellen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, muss sie auf das potentielle Risiko für den Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

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

Mütterliches IgG geht in die Muttermilch über, tritt aber nicht in substanziellen Mengen in den Kreislauf von Neugeborenen und Säuglingen über, da es im Gastrointestinaltrakt abgebaut und nicht resorbiert wird.

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Darzalex[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potentiellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3).

Hinweise zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Darzalex[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

Art der Anwendung

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

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen Darzalex[®]-Lösung und die Anzahl der benötigten Darzalex[®]-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die Darzalex[®]-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.

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

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) (2) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Darzalex[®] den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem Darzalex[®] vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.

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

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

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

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.
- An Erythrozyten gebundenes Daratumumab kann die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren.
- Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten wird nicht beeinflusst.
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab sind unter anderem die Behandlung der Test-Erythrozyten mit DTT, um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen

oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.

- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über die Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informieren.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen.
- Hinweise zur Notwendigkeit, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage heranzuziehen.

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die tabellarische Zusammenfassung der in Part V, „V2 Additional Risk Minimisation Measures“ des EU-RMP (3) angegebenen Zusammenfassung für zusätzliche risikominimierende Aktivitäten einschließlich der Elemente, die für den europäischen öffentlichen Beurteilungsreport EPAR vorgesehen sind. Wichtige identifizierte bzw. potentielle Risiken, die über Routinemaßnahmen behandelt bzw. ausreichend beschrieben sind, finden sich detailliert in Part V.1. „Routine Risk Minimisation Measures“ (Routine risikominimierende Maßnahmen) des EU-RMP wieder und werden an dieser Stelle nicht weiter spezifiziert.

Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Tabelle 3-30: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz bei Blutprodukt-typisierung (positiver Coombs-Test)	Die Fachinformation von Darzalex® beschreibt in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise) und 4.5 (Wechselwirkungen) dieses Phänomen.	Um Verzögerungen in der Blutprodukt-bereitstellung bei transfusionspflichtigen Patienten, die Daratumumab erhalten, zu vermeiden, wurde im Rahmen der Zulassung die Bereitstellung von Schulungsmaterialien für Blutbanken/Labore und verschreibende Ärzte beauftragt. Ziel ist, über das Phänomen der Interferenz zu informieren, Methoden zur Vermeidung dieser zu beschreiben und auf die Wichtigkeit der Kommunikation zwischen verschiedenen Ärzten und Blutbanken/ Laboren hinzuweisen. Weiterhin beinhalten die Materialien einen Patientenausweis mit wichtigen Angaben zu seiner Behandlung mit Daratumumab, der seitens des verschreibenden Arztes an den Patienten ausgegeben wird. Die Inhalte der beauftragten Schulungsmaterialien wurden von der national zuständigen Arzneimitteloberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigt, einschließlich des Kommunikationsplans. Bereits zum initialen Launch 2016 wurde die Auflage entsprechend umgesetzt; dieses beinhaltet eine quartalsweise Versendung an neue potentielle Verordner sowie zweimal jährliche Updates an neue Labore. Zur Bewertung der Wirksamkeit dieser Maßnahmen wurde eine nicht-interventionelle PASS (Multiple-Choice-Fragebogen) durchgeführt, um Ärzte und Mitarbeiter der Blutbanken/Labore zu befragen. Die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit der Educational Materials von Darzalex® wurden der Behörde bereits vorgelegt.

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Risiko einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus	Aufnahme entsprechender Warnhinweise zum Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Fach- und Gebrauchsinformation.	Hinsichtlich des Risikos für eine mögliche Hepatitis-B-Reaktivierung während der Behandlung mit Darzalex® wurde unter anderem in den EU-Mitgliedstaaten im Juni 2019 ein entsprechendes Informationsschreiben (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) mit Hintergrundinformationen und Empfehlungen an heilberufliche Fachkreise (in Deutschland in Form eines Rote Hand Briefes am 17.06.2019) versendet.

Die genannten Risiken sind ebenso Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR. Als Präventionsmaßnahmen sind diese Risiken in der Gebrauchsinformation beschrieben mit der Aufforderung, den verschreibenden Arzt entsprechend über eventuelle Risiken zu informieren.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 01/2020) (1).

Janssen-Cilag International N.V. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 6.4 (Stand: 12/2019) (3).

Janssen-Cilag International N.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 01/2020) (2).

Die Quellen für den Abschnitt 3.3 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 NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Januar 2020. 2020.
2. Janssen-Cilag International NV. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. 2020.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 6.4. Document No.: EEDMS-ERI-202643745; 1.0*. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.4 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.