

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 3A

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

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

Stand: 19.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: In Deutschland laufende bzw. kürzlich abgeschlossene Studien mit Komparator VRd	14
Tabelle 3-2: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (SLiM-CRAB-Kriterien)	20
Tabelle 3-3: International Staging System und Revised-ISS	21
Tabelle 3-4: Prognose nach dem ISS	21
Tabelle 3-5: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2012 bis 2022	27
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2015 bis 2020 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	28
Tabelle 3-7: Fortgeschriebene Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2022-2029.....	29
Tabelle 3-8: Fortgeschriebene Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2020-2029... 29	29
Tabelle 3-9: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	68
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	84
Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	85
Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	85

Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	86
Tabelle 3-24: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	87
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a	87
Tabelle 3-26: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	98
Tabelle 3-27: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	99
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Einwohner).....	25
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021).....	25
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2020/2021 je 100.000 Einwohner)	26
Abbildung 3-4: Entwicklung der Autologen Ersttransplantationen für Multiples Myelom, NHL, Keimzelltumor, Hodgkin-Lymphom (2013-2023)	31
Abbildung 3-5: Gruppierungsergebnis (G-DRG 2024) für die Stammzellentnahme	77
Abbildung 3-6: Gruppierungsergebnis (G-DRG 2024) für die Stammzelltransfusion	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Anämie
Abs.	Absatz
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
AMM	Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
A42C	Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie
A15D	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion
B	Knochenbeteiligung
BMS	Bristol-Myers Squibb
bzw.	beziehungsweise
C	Hyperkalzämie
CC	Complication or Comorbidity (Komplikation oder Komorbidität)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
C90.00	Multiples Myelom
DFL	Durchstechflasche
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication (Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe)
dl	Deziliter
D-Rd	Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason
DRG	Diagnosis Related Groups (Fallpauschalen)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
DTT	Dithiothreitol
D-Vd	Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason
D-VMP	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison
D-VTd	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
Eff.	effektiv

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (in der Europäischen Union festgelegten Stichtage)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Gesetzliche Krankenversicherung-Spitzenverband
GMMG	German-Speaking Myeloma Multicenter Group
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	Hereditäre Fructoseintoleranz
HKP	Hartkapsel
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
IFE	Immunfixations-Assay
IMWG	International Myeloma Working Group
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
ISS	International Staging System (Internationales Staging System)
IU	International Unit
l	Liter
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
Li	Freie Leichtketten
M	Fokale Läsionen im MRT
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
m ²	Quadratmeter

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

Abkürzung	Bedeutung
TAD	Tierarzneidienst
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
Vergl.	Vergleiche
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
VTd	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
Z52.01	Stammzellenspender

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Für das gegenständliche Anwendungsgebiet von Daratumumab in der subkutanen (s.c.) Applikation (1) lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

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).

Zur Anwendung von Daratumumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet hat unter der Vorgangsnummer 2018-B-052 am 28.05.2018 ein Beratungsgespräch stattgefunden (2). Im damaligen Beratungsgespräch wurde die zVT wie folgt festgelegt:

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

Ein weiteres Beratungsgespräch im gegenständlichen Anwendungsgebiet hat unter der Vorgangsnummer 2021-B-332 am 24.11.2021 stattgefunden (3) und im damaligen Beratungsgespräch wurde die zVT wie folgt festgelegt:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:

Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)

oder

Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

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 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.

Johnson & Johnson folgt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Benennung der zVT und sieht zudem auch die Induktionstherapie aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) als Teil der zVT an, wie im Folgenden begründet wird.

Bei der Festlegung der zVT ist „auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde“, abzustellen. Als zVT oder als Teil der zVT kann der G-BA ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz (Abs.) 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.“

VRd gehört in Deutschland zum Standard in der Regelversorgung und klinischen Forschung

Die Induktionstherapie mit VRd gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (4) zu den empfohlenen Therapien. Klinische Experten, auch in Deutschland, bezeichnen das Regime als Standardtherapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet (5-7).

In Deutschland laufenden oder kürzlich abgeschlossenen Studien im Anwendungsgebiet wird VRd als Komparator eingesetzt (s. Tabelle 3-1), wohingegen andere Bortezomib-basierte Dreifachkombinationen oder die bereits zugelassene Vierfachkombination Daratumumab-VTd (D-VTd) nicht als Komparator eingesetzt werden.

Tabelle 3-1: In Deutschland laufende bzw. kürzlich abgeschlossene Studien mit Komparator VRd

Studie	Anzahl Patienten	Intervention	Komparator
GMMG HD6 (NCT02495922) (6)	564	Elotuzumab-VRd	VRd
GMMG HD7 (NCT03617731) (8)	660	Isatuximab-VRd	VRd
Abkürzungen: GMMG: German-Speaking Myeloma Multicenter Group; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Clinicaltrials.gov (9, 10)			

VRd ist eine bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet

In den aktuellen Leitlinien (4, 11) wird für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, die Induktionstherapie mit Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen empfohlen. Diese unterscheiden sich hinsichtlich des Sicherheits- und Toxizitätsprofils. Die Kombination VCd weist eine höhere Hämatotoxizität auf, wohingegen VTd durch eine höhere Neurotoxizität gekennzeichnet ist. Insbesondere wenn bereits eine periphere Polyneuropathie vorliegt oder ein hohes Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, wie z. B. bei Diabetes mellitus oder Alkoholabusus, besteht, soll VTd nicht eingesetzt werden. Daher wird VRd in der Versorgung von nicht vorbehandelten ASZT-geeigneten Patienten bei Vorliegen eines eindeutig definierten Risikoprofils regelhaft in der Induktionstherapie vor der Stammzelltransplantation bevorzugt. Somit ist VRd gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nr. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Therapieoption innerhalb der zVT.

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 2018-B-052 und 2021-B-332) entnommen (2, 3). Informationen zu Studien an deutschen Studienzentren wurden über die Internetseiten der Fachgesellschaft German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG, gmmg.info), der Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom (AMM, einem Online-Netzwerk für Patienten/-innen und Angehörige (myelom.org)), sowie über clinicaltrials.gov recherchiert.

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® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024. 2024.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-052: Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms. Datum: 12. Juli 2018. 2018.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-332: Ciltacabtagene Autoleucel (JNJ-68284528) zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Datum: 1. Februar 2022. 2021.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022. 2022.
5. Der Arzneimittelbrief. Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation [CME]. Jg 58, S 13; Ausgabe 02 2024.
6. Mai EK, Goldschmidt H, Miah K, Bertsch U, Besemer B, Hänel M, et al. Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2024;11(2):e101-e13.
7. Stadtmauer EA. Antibody-Based Therapy for Transplantation-Eligible Patients with Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):368-9.
8. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, Fenk R, Nievergall E, Tichy D, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(11):e810-e21.
9. University of Heidelberg Medical Center. *Clinical Trials.gov*: NCT02495922. A Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction / Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (GMMG-HD6). 2021. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02495922>.
10. University of Heidelberg Medical Center. *Clinical Trials.gov*: NCT03617731. Trial on the Effect of Isatuximab to Lenalidomide / Bortezomib / Dexamethasone (RVd) Induction and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (GMMG HD7). 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03617731>.
11. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Multiple Myelom – eine systemische Erkrankung

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

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

Das klinische Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms

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

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

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

Myelomzellen stören die Hämatopoese

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

Myelomzellen stören das Gleichgewicht von Knochenabbau und Knochenaufbau

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

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

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

Eine komplexe Pathophysiologie führt zu vielfältigen Symptomen

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

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

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

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

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

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

Der Patient mit Multiplem Myelom

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

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

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

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

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

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms erfolgt gemäß der Deutschen Onkopedia Leitlinie 2024 (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 3-2.

Tabelle 3-2: 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: C: Hyperkalzämie; mmol: Millimol; l: Liter; mg: Milligramm; dl: Deziliter; R: Niereninsuffizienz; μ mol: Mikromol; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; ml: Milliliter; min: Minute; A: Anämie; g: Gramm; B: Knochenbeteiligung; S: Knochenmarkinfiltration; Li: Freie Leichtketten; M: Fokale Läsionen im MRT; cm: Zentimeter; MRT: Magnetresonanztomografie.	
Quellen: Deutsche Onkopedia Leitlinie 2024 und IMWG 2014 (16, 17).	

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

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

Die Prognose und Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens sind beim Multiplen Myelom von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben zytogenetischen Faktoren, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten sind auch explizit der Refraktäritätsstatus und die Anzahl der Vortherapien einzubeziehen (28, 29). Die Unterteilung des Multiplen Myeloms erfolgt anhand des Internationalen Staging Systems (ISS) unter Einbezug der β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und des Serum-Albumin-Wertes in drei prognostische Stadien (16, 30-34).

Seit 2016 wird zudem im Kontext des überarbeiteten ISS (Revised International Staging System, R-ISS) auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen zur Stadieneinteilung herangezogen (16). Tabelle 3-3 stellt das ISS dem R-ISS gegenüber.

Tabelle 3-3: 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: ISS: International Staging System (Internationales Staging System); R-ISS: Revised-ISS; mg: Milligramm; l: Liter; g: Gramm; dl: Deziliter; LDH: Laktatdehydrogenase. Quelle: (16)		

Sowohl die Stadieneinteilung des ISS als auch die Einteilung gemäß R-ISS korrespondieren mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten. Eine Gegenüberstellung der korrespondierenden Überlebenszeiten- und Raten beider Einteilungen wie in Tabelle 3-4 dargestellt, erlaubt die Ableitung eines positiven Entwicklungseffektes durch neu zugelassene Arzneimittel im Überleben seit Implementierung des ISS im Jahr 2005 (35).

Tabelle 3-4: 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: ISS: International Staging System (Internationales Staging System); R-ISS: Revised-ISS; IMWG: International Myeloma Working Group. Quelle: (35)			

Therapieziele

Das Ziel der Therapie ist bei symptomatischen Patienten das möglichst schnelle Erreichen eines Zustands ohne krankheitsbedingte Symptomatik und das Aufrechterhalten dieses Zustands in Form einer Langzeitremission. Er wird klinisch durch ein tiefes Ansprechen abgebildet. Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und es tritt keine klinische Symptomatik auf. Dies entspricht einem kurativen Zustand, was unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis darstellt. Das Erreichen eines klinischen kompletten Ansprechens (complete response, CR), bzw. das Erreichen eines bestätigten CR wird mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert (34).

Moderne Kombinationstherapien ermöglichen in der Erstlinientherapie ein progressionsfreies Überleben von mehreren Jahren, eine Chronifizierung der Erkrankung und Langzeitremissionen (34, 36, 37). 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 (2, 21, 23-25, 27).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu betrachtende Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Therapieabfolge bestehend aus der Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wird im Folgenden vereinfacht als ASZT abgekürzt.

In der ersten Therapielinie wird eine ASZT angestrebt. Dabei ist zu prüfen, ob der Patient für die erforderliche nebenwirkungsreiche Hochdosischemotherapie geeignet ist. Wichtige Kriterien sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität des Patienten (16).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert (38-40). Mittlerweile steht, insbesondere in den hinteren Therapielinien, eine Vielzahl an Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, um die Erkrankung zu behandeln. In der ersten Therapielinie hat sich gezeigt, dass Kombinationen mit Daratumumab, sowohl bei ASZT-geeigneten als auch ASZT-ungeeigneten Patienten, einen großen therapeutischen Fortschritt bringen. In fünf randomisierten, kontrollierten Studien (Randomised Controlled Trial, RCT) haben die Auswertungen der Langzeitdaten den Vorteil des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) der Kombination mit Daratumumab bestätigt. Das gilt für D-Rd (Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason) und D-Vd (Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason) in der Rezidivtherapie, D-Rd und D-VMP (Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison) in der Erstlinientherapie von ASZT-ungeeigneten Patienten (41, 42), sowie D-VTd in der Erstlinientherapie von Patienten, die für eine ASZT geeignet sind

(43). Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, die die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage stellen (38, 39). Als Resultat der immer besseren Therapieergebnisse in der Behandlung des Multiplen Myeloms wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend das Thema „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert (38, 39, 44, 45).

Das Erreichen eines tiefen Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (46), weshalb in den letzten Jahren der Zustand eines tiefen und anhaltenden Ansprechens als erste Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert wurde (47). Auch in der S3-Leitlinie wird das Erreichen eines klinischen CR bzw. das Erreichen eines bestätigten CR als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist (34). In der Literatur werden verschiedene Heilung-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die Remission in SMM- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert (38, 39, 44, 45). Damit einher geht die Frage, welche Kriterien in Zukunft geeignet sind, um Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als potenziell heilbar klassifizieren zu können. Bereits heute ist Ansprechen ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter (34).

Bislang werden im Behandlungsalltag vereinzelt Patienten als klinisch geheilt eingestuft (47). Mit der stetigen Weiterentwicklung der Therapielandschaft wird diskutiert, ob zukünftig ein größerer Anteil an Patienten mit Multiplen Myelom als geheilt betrachtet werden kann (40). Es besteht ein Bedarf an kurativen Therapieansätzen im Multiplen Myelom.

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.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) werden daher die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellten Inzidenz- und Prävalenzschätzungen angeführt.

Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der aktuellen, im Jahr 2023 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2019/2020 basiert (1). Weiterhin ermöglicht das ZfKD zum Zeitpunkt der Zulassung von Daratumumab im neuen Anwendungsgebiet am 21.10.2024 eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Prävalenz

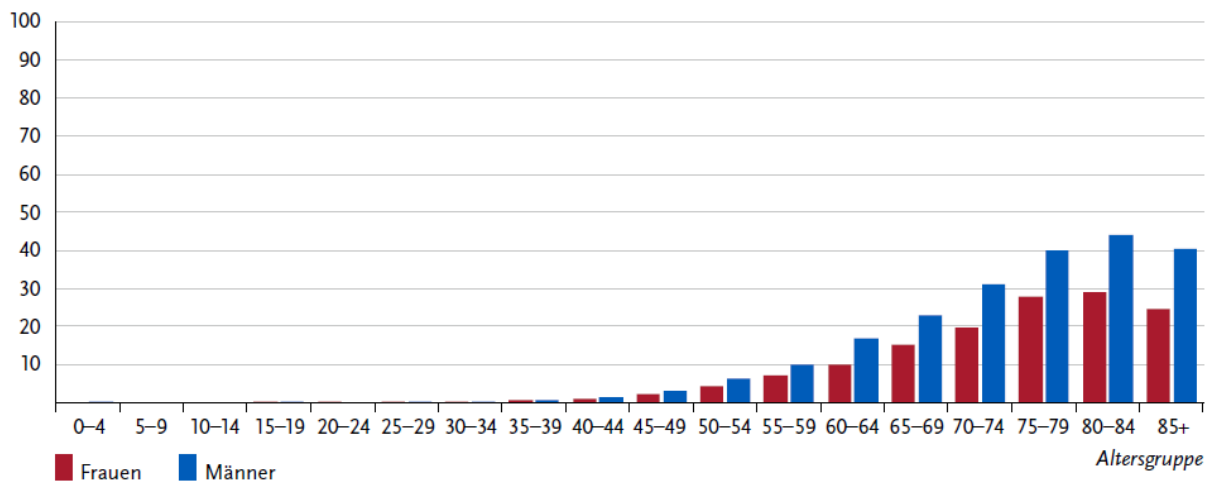
und Inzidenz für die Jahre zwischen 2004 und 2019 bzw. zwischen 2004 bis 2022. Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (International Classification of Diseases, ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden.

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

Vorbetrachtung des Multiplen Myeloms

An der Gesamtheit der verschiedenen onkologischen Erkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Prostata-, 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. Im Jahr 2020 liegt das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (1).

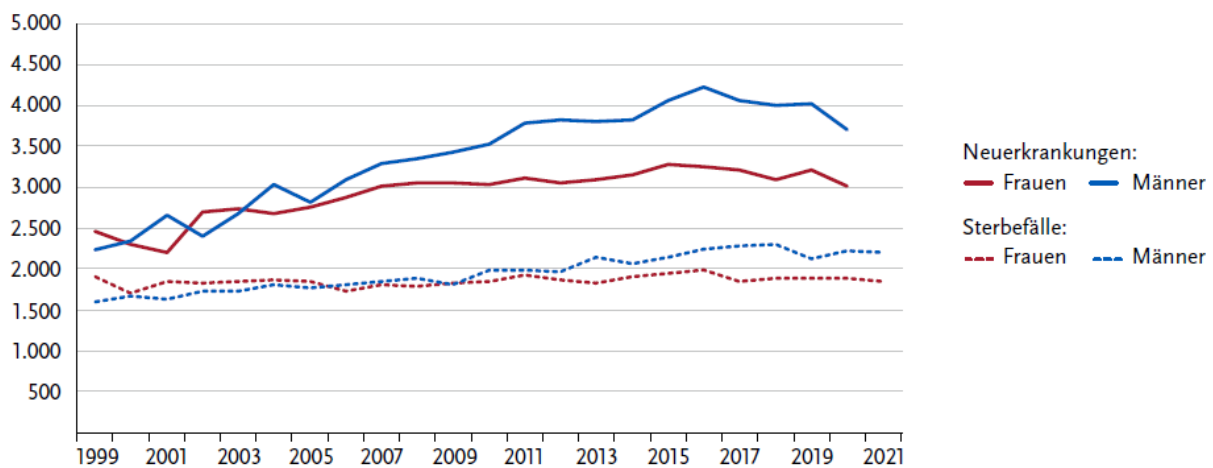


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (1)

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

Für das Berichtsjahr 2020 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.700 und bei Frauen 3.010 (1). Gemäß aktueller Datenbankabfrage liegen die Inzidenzen des Berichtsjahres 2020 für Männer bei 4.123 und für Frauen bei 3.330 (letzte Aktualisierung 05.09.2024) (Abbildung 3-2) (48).

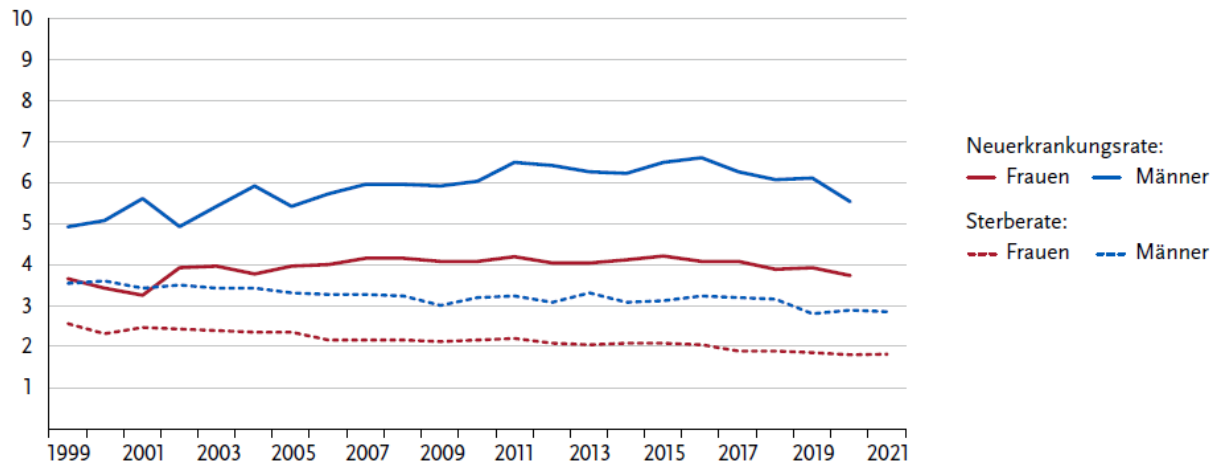


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (1)

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

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



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (1)

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

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Basierend auf einer Datenbankabfrage des ZfKD für die Jahre 2012 bis 2022 und den Inzidenzzahlen für das Jahr 2020 aus dem aktuellen RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ ist festzustellen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Multiplen Myelom über den gesamten Betrachtungszeitraum tendenziell leicht rückläufig bis stagnierend sind und in der Gesamtschau mehr Männer als Frauen von dieser hämatologischen Neoplasie betroffen sind. Für das Berichtsjahr 2022 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 2.728 und für Männer 3.786, was einer gegenüber dem Vorjahr gesunkenen Gesamtzahl von 6.514 Neuerkrankungen entspricht (Tabelle 3-5) (1, 49).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2012 bis 2022

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz, Fallzahlen											
Männer	3.848	3.827	3.861	4.101	4.301	4.284	4.104	4.183	4.123	4.174	3.786
Frauen	3.095	3.101	3.180	3.334	3.307	3.374	3.173	3.331	3.330	3.171	2.728
Gesamt	6.943	6.928	7.041	7.435	7.608	7.658	7.277	7.514	7.453	7.345	6.514
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner											
Männer	7,5	7,5	7,7	8,0	7,9	8,1	7,6	7,9	7,9	7,5	6,4
Frauen	9,8	9,7	9,7	10,2	10,6	10,5	10,0	10,2	10,0	10,2	9,2
Gesamt	8,7	8,6	8,7	9,1	9,3	9,3	8,8	9,1	9,0	8,9	7,8
Abkürzungen: ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten; RKI: Robert Koch-Institut. Quellen: Datenbankabfrage ZfKD vom 28.10.2024 – Inzidenz; Fallzahl (49) bzw. Rohe Rate (50) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2012-2022; RKI Krebs in Deutschland 2019/2020 (1)											

Insgesamt sind über die vergangenen zehn Jahre Schwankungen in der jährlichen Anzahl an Neuerkrankungen erkennbar. In der jährlichen Betrachtung kam es zu einer Steigerung bzw. Minderung um bis zu ca. 6% in beide Richtungen. Im Durchschnitt der Jahre 2012 bis 2022 sank die Zahl der Neuerkrankungen jährlich um -0,59%, was einer nahezu stabilen Entwicklung mit einem minimalen Rückgang entspricht (51). Für die vorhandenen jährlichen Schwankungen können jedoch keine plausiblen Gründe hergeleitet werden.

Prävalenz des Multiplen Myeloms

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.

Zur Darstellung der Prävalenz wurde die 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 aus der ZfKD-Datenbank und dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ herangezogen. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmalig erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2020 beläuft sich die Anzahl der innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmalig Erkrankten auf 12.700 Männer und 9.900 Frauen, sodass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 22.600 beträgt (Tabelle 3-6) (1).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2015 bis 2020 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020 (RKI)
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383	12.700
Frauen	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529	9.900
Gesamt	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912	22.600
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	29,5	30,3	30,3	30,5	30,2	
Frauen	23,7	23,5	23,6	23,4	22,6	
Gesamt	26,6	26,9	26,9	26,9	26,3	
Abkürzungen: ICD: International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten); ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten; RKI: Robert Koch-Institut. Quellen: Datenbankabfrage ZfKD vom 28.10.2024 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (52) bzw. Rohe Rate (48) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019; RKI Krebs in Deutschland 2019/2020 (1)						

Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2029

Zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Aus diesem Grund werden die jährlichen Raten der Inzidenz auf Basis der Daten des ZfKD für die Jahre 2012 bis 2022 sowie die 5-Jahres-Prävalenz auf Basis der Daten des RKI ermittelt und für die Prognose zur Abschätzung zukünftiger Neuerkrankungen verwendet.

Zur Schätzung der zukünftigen Neuerkrankungen wird die mittlere Minderungsrate der letzten verfügbaren 10 Jahre (2012 – 2022) bzw. die mittlere Minderungsrate der letzten verfügbaren 5 Jahre (2017 – 2022) aus der Datenbank des ZfKD herangezogen, um eine Spanne zu berechnen. Auf Basis der Fallzahlen von 2012 bis 2022 ergibt sich für die Inzidenz eine sinkende Rate von -0,59% (Tabelle 3-5). In der ZfKD-Datenbank (Datenstand 28.10.2024) werden für das Jahr 2022 6.514 Neuerkrankungen berichtet. Dies zeigt einen rückläufigen Trend seit 2019, auch wenn der Umfang des Trends seit 2021 geringer ist (Rückgänge von -3,42% bzw. -6,35% in den Jahren 2019 und 2020, gegenüber Rückgängen von -0,16% im Jahr 2021 und -2,63% in 2022) (51). Trotz der zwischenzeitlich gesunkenen Fallzahlen in den Neuerkrankungen für 2019 bis 2022 ist aufgrund der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung mit einem steigenden Anteil älterer Menschen, eine erneute tendenzielle Zunahme der Fallzahlen in den nächsten Jahren nicht auszuschließen.

Für die Prognose der Inzidenz bis 2029 wird die mittlere Minderungsrate von -0,59% der letzten verfügbaren 10 Jahre (2012 – 2022) als Obergrenze herangezogen. Als Untergrenze wird die mittlere Minderungsrate von -2,36%, die sich aus den Jahren 2017 bis 2022 ergibt, herangezogen (51). Dieser Ansatz berücksichtigt die Schwankungen über die letzten Jahre, kann aber nicht die Unsicherheit ausgleichen, ob die Fallzahlen in den nächsten Jahren tendenziell wieder steigen werden.

Tabelle 3-7: Fortgeschriebene Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2022-2029

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Inzidenz auf Basis des Jahres 2022 fortgeschrieben								
Minderungsrate -0,59%	6.514	6.476	6.437	6.400	6.362	6.324	6.287	6.250
Minderungsrate -2,36%	6.514	6.360	6.210	6.063	5.920	5.780	5.644	5.511
Abkürzungen: ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten; RKI: Robert Koch-Institut. Quellen: Datenbankabfrage ZfKD vom 28.10.2024 (52) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2012-2022; Johnson & Johnson Eigene Berechnungen (51)								

Die auf Basis der Minderungsraten von -2,36% und -0,59% ermittelte Spanne der Inzidenz für das aktuelle Jahr 2024 liegt, ausgehend von der ZfKD-Datenbankabfrage (Datenstand 28.10.2024), bei 6.210 bis 6.437 Neuerkrankungen. Werden die Werte bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben, resultiert daraus eine Spanne von 5.511 bis 6.250 Neuerkrankungen (Tabelle 3-7).

Auf Basis der Fallzahlen von 2015 bis 2020 ergibt sich für die 5-Jahres-Prävalenz eine jährliche Steigerungsrate von 0,72%. Da es keine Anzeichen für ein Sinken der 5-Jahres-Prävalenz gibt, wird zur Berechnung der Prognose lediglich diese Steigerungsrate herangezogen.

Tabelle 3-8: Fortgeschriebene Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2020-2029

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Steigerung	5-Jahres-Prävalenz auf Basis des Jahres 2020 fortgeschrieben									
0,72%	22.600	22.762	22.925	23.089	23.254	23.421	23.588	23.757	23.928	24.099
Abkürzungen: ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten; RKI: Robert Koch-Institut. Quellen: Datenbankabfrage ZfKD vom 28.10.2024 (53) – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+, Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich, Jahre 2010-2019; RKI Krebs in Deutschland 2019/2020 (1); Johnson & Johnson Eigene Berechnungen (51)										

Auf Basis der für die 5-Jahres-Prävalenz berechneten Steigerungsrate von 0,72% ergibt sich für das aktuelle Jahr 2024 eine 5-Jahres-Prävalenz von 23.254. Eine Fortschreibung dieser Berechnung ergibt für das Jahr 2029 eine Prognose von 24.099 Patienten (Tabelle 3-8).

Grundsätzlich bestehen bei der Herleitung einer Steigerungs- bzw. Minderungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können. In der vorliegenden Berechnung ergeben sich vor allem Unsicherheiten aufgrund jährlicher Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in Anpassungen der RKI-Zahlen niederschlagen (vergl. (49) und (1)).

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

1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2022 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
5-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2020 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
Prognose der Inzidenz bis zum Jahr 2029	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können • Grund für den Rückgang der Inzidenz Fallzahlen in den Jahren 2019-2022 unbekannt
Prognose der Prävalenz bis zum Jahr 2029	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Berechnungen beruhen auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate errechnet aus den Prävalenzen aus 2015-2020 • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können
Abkürzungen: ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

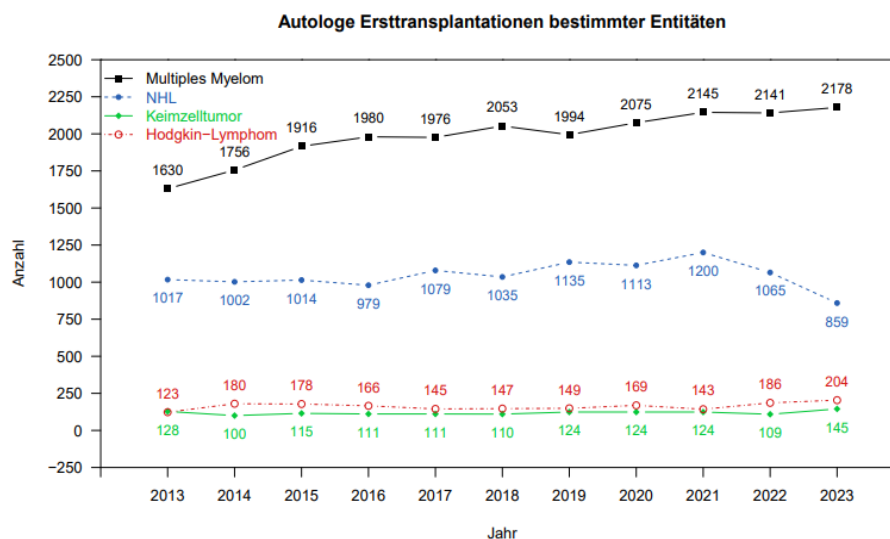
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab. (Darzalex®)	1.994 bis 2.178	1.752 bis 1.913 ^a

a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 74,4 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2024 (54) und einer Gesamtbevölkerung von 84,7 Millionen im Jahr 2024 (55) 87,9%.
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnungen 2024 (51)

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

Schritt 1: Patienten mit autologer Ersttransplantation und multiplem Myelom:

Im gegenständlichen Anwendungsgebiet stellt die vom Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) gemeldete Fallzahl von Patienten mit ASZT in Deutschland (s. Abbildung 3-4) eine geeignete Schätzung für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dar. Für die Schätzung der Patientenzahl im Jahr 2024 wird die Spanne der Anzahl transplantierte Patienten der letzten 5 Jahre (2019 – 2023) herangezogen, um Unsicherheiten und Schwankungen aus den letzten Jahren zu berücksichtigen.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (56)

Abbildung 3-4: Entwicklung der Autologen Ersttransplantationen für Multiples Myelom, NHL, Keimzelltumor, Hodgkin-Lymphom (2013-2023)

Dieses Vorgehen wurde bereits in der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im selben Anwendungsgebiet vom 13.05.2020 durch das IQWiG (57) anerkannt, indem es bestätigt, dass die Fallzahlen des DRST geeignet sind, um sie dem Ergebnis der Schätzung der Zielpopulation gegenüberzustellen, um deren Plausibilität zu überprüfen. Darum werden diese Zahlen nun direkt zur Bestimmung der Zielpopulation zugrunde gelegt. Dementsprechend beträgt die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet sind, 1.994-2.178 (56).

Schritt 2: Anteil der Patienten in der GKV

Anschließend wird der Anteil an Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der im vorausgegangenen Schritt erhaltenen Zielpopulation berechnet. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84,71 Millionen (Stand 30.09.2024) (55) und 74,41 Millionen Versicherten in der GKV im September 2024 (Stand: 02.10.2024) (54) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,85%. Demnach beträgt die Prävalenz von Patienten der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind 1.752-1.913 (51).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab (Darzalex®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<u>Teilsequenz:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Gesamtsequenz:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.752-1.913

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und des Abschnitts 3.2.2 sowohl medizinische Handbücher und Leitlinien als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebietes werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C90 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2029 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD und des RKI. Die Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2029 wird ausgehend von der vom RKI gemachten Prognose für das Jahr 2022, abrufbar über die ZfKD-Datenbankabfrage, berechnet. Zur Quantifizierung der Zielpopulation wurden die verfügbaren Daten des DRST herangezogen. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (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 für 2019/2020*. 2023.
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(22):5412-7.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2007;138(5):563-79.
4. Eby CS. *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:158-64.
5. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY*. Eur J Haematol. 2006;77(5):378-86.
6. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. *Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease*. Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(4):407-13.
7. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Rev Hematol. 2014;7(1):113-25.
8. Bladé J, Rosiñol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(6):1231-46, xi.
9. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):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*. J Clin Oncol. 2014;32(6):587-600.
11. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1779-88.
12. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) -Amyloidose)*. 2022.
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*. J Clin Oncol. 2010;28(33):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*. Br J Haematol. 2011;154(1):76-103.
15. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. Int J Cardiol. 2015;203:305-6.
16. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom*. 2024.
17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.

19. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. *Leukemia*. 2006;20(9):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, Cerdán L, Cedena MT, Puig N, et al. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials*. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2900-10.
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*. *Nat Rev Clin Oncol*. 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 Oncol*. 2017;3(1):28-35.
27. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wäsch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)*. *Leukemia*. 2018;32(8):1697-712.
28. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. *MULTIPLE MYELOMA. II. ANALYSIS OF CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN 165 PATIENTS*. *Jama*. 1964;189:758-62.
29. Rajkumar SV. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances*. *Am J Hematol*. 2016;91(1):90-100.
30. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study*. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
31. Kumar L, Mookerjee A, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Srinivas V. *Low dose dexamethasone plus lenalidomide (Len-dexa) versus thalidomide (Thal-dexa) as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study*. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15:e146.
32. Liwing J, Uttervall K, Lund J, Aldrin A, Blimark C, Carlson K, et al. *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population*. *Br J Haematol*. 2014;164(5):684-93.
33. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma*. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448-55.

34. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022*. 2022.
35. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom*. 2018.
36. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr., Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, et al. *Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial*. Eur J Haematol. 2012;89(1):16-27.
37. 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.
38. Mateos MV, Nooka AK, Larson SM. *Moving Toward a Cure for Myeloma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-12.
39. Goldschmidt H. *Multiples Myelom – bald heilbar?* Der Internist. 2021;62(5):562-70.
40. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-9.
41. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 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*. Stand: 30.09.2021. 2021.
42. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben*. Stand: 31.03.2022. 2022.
43. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2024;25(8):1003-14.
44. Universitätsklinikum Freiburg. *14th MULTIPLE MYELOMA MEETING Is cure possible in MM?* 2023.
45. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *JAHRESTAGUNG. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. Programm. 2023.
46. Lehnert N, Becker N, Benner A, Pritsch M, Löprrich M, Mai EK, et al. *Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response*. Cancer Med. 2018;7(2):307-16.
47. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. *Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible*. Haematologica. 2024;109(8):2420-35.
48. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2010-2022* 2024

- [cited accessed 28.10.2024]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
49. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010-2022* 2024 [accessed 28.10.2024]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
50. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2014-2019* 2024 [accessed 28.10.24]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
51. Johnson&Johnson. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation*. 2024.
52. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2014-2019* 2024 [accessed 28.10.2024]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
53. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010-2019* 2024 [accessed 28.10.24]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
54. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte. Januar - September 2024*. 2024.
55. Destatis. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht* 2024 [accessed 28.10.24]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2024.html?view=main>.
56. DRST. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. *Jahresbericht 2023*. 2023.
57. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 914 Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.05.2020* 2020.

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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-12 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Induktionsphase:</u> Woche 1–8: 1x wöchentlich Woche 9–16: 1x alle 2 Wochen Unterbrechung für Hochdosischemotherapie <u>und ASZT</u> <u>Konsolidierungsphase:</u> Woche 17–24: 1x alle 2 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Bortezomib		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. <u>Induktion- und Konsolidierungsphase:</u> 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	24	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)
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen <u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> 25 mg p.o. Woche 1–24: 1x täglich an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus <u>Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT</u> <u>Erhaltungsphase:</u> 10 mg p.o. Ab Woche 25: 1x täglich	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 25 mg: 126 10 mg: 197 <u>Folgejahre:</u> 10 mg: 365	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Dexamethason		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg <u>Induktion- und Konsolidierungsphase:</u> 1x täglich an den Tagen 1–4 und 9–12 eines jeden Zyklus	48	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	6	4
Thalidomid		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen Zyklus 1: 50 mg p.o. täglich an den Tagen 1–14 100 mg p.o. täglich an den Tagen 15–28 Zyklen 2–6: 200 mg p.o. täglich an den Tagen 1–28	50 mg: 14 100 mg: 14 200 mg: 140	1
Dexamethason		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11	6	8
Oder				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine	In dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c.	3	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)
	autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11		
Cyclophosphamid		In dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen 900 mg/m ² KOF i.v. An Tag 1 eines jeden Zyklus	3	1
Dexamethason		In dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	3	8
Oder				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	In dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	5	4
Lenalidomid		In dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1–14	5	14
Dexamethason		In dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen Zyklen 1–3:	20 mg: 24 10 mg: 16	1

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)
		20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Zyklen 4–5: 10 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12		
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5
Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1–3: 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–28 Zyklen 4–13: 15 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–28 <u>Folgejahre:</u> Zyklen 14+: 15 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–28	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10 mg: 84 15 mg: 280 <u>Folgejahre:</u> 15 mg: 364	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm; s.c.: subkutan; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; KOF: Körperoberfläche; p.o.: peroral; m²: Quadratmeter; i.v.: intravenös; k. A.: keine Angabe.</p>				

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

In Tabelle 3-12 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen bzw. auf Studien bei nicht zugelassenen Optionen. Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in vierwöchigen Zyklen. In der Induktionsphase erfolgt die Gabe in den Zyklen 1 und 2 (Woche 1-8) wöchentlich (8 Gaben). In den Zyklen 3 und 4 (Woche 9-16) erfolgt die Gabe einmal alle zwei Wochen (4 Gaben). Darauf folgt eine Unterbrechung für eine Hochdosischemotherapie und ASZT. In der Konsolidierungsphase in den Zyklen 5 und 6 (Woche 17-24) erfolgt die Gabe einmal alle zwei Wochen (4 Gaben). In der Erhaltungsphase ab Zyklus 7 (Woche 25) erfolgt die Gabe einmal alle vier Wochen (7 Gaben). Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (1).

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in der Induktions- und Konsolidierungsphase in vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen. Bortezomib wird als subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht. In den Zyklen 1 bis 6 erfolgt die Gabe an den Tagen 1, 4, 8, 11. Insgesamt fallen dadurch 24 Behandlungstage über alle 6 Zyklen an (1).

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen. In der Induktions- und Konsolidierungsphase (Woche 1-24) wird Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Ab der Erhaltungsphase (Woche 25+) wird Lenalidomid in einer Dosierung von 10 mg subkutan einmal täglich in den sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen gegeben. Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 126 Behandlungstage in der Dosierung 25 mg und 197 Behandlungstage in der Dosierung 10 mg an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 365 Behandlungstage in einer Dosierung von 10 mg an (1).

Die Gabe von Dexamethason erfolgt in der Induktions- und Konsolidierungsphase in vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 und 9-12 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Die Gabe kann oral oder intravenös erfolgen. Im Folgenden wird ausschließlich die orale Gabe dargestellt. Es ergeben sich 8 Behandlungstage pro Zyklus und damit 48 Behandlungstage pro Jahr (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes

Entsprechend Abschnitt 3.1.2 werden im Folgenden vier Kombinationstherapien dargestellt und berechnet, mit denen die Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-/Vierfach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes hinreichend operationalisiert wird.

Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen. Bortezomib wird als subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 6 erfolgt die Gabe an den Tagen 1, 4, 8, 11. Insgesamt fallen dadurch 24 Behandlungstage über alle 6 Zyklen an (2).

Die Gabe von Thalidomid erfolgt in vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen. In Zyklus 1 wird Thalidomid täglich an den Tagen 1 bis 14 in der empfohlenen Dosis von 50 mg peroral (p.o.) und an den Tagen 15 bis 28 in der empfohlenen Dosis von 100 mg p.o. verabreicht. In den Zyklen 2 bis 6 wird Thalidomid täglich an den Tagen 1 bis 28 in der empfohlenen Dosierung von 200 mg p.o. verabreicht. Insgesamt fallen dadurch 14 Behandlungstage mit 50 mg, 14 Behandlungstage mit 100 mg und 140 Behandlungstage mit 200 mg über alle 6 Zyklen an (2).

Die Gabe von Dexamethason erfolgt in vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen. In den Zyklen 1 bis 6 erfolgt die Gabe einmal täglich an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 in einer Dosierung von 40 mg p.o. Daraus ergeben sich insgesamt 48 Gaben in einer Dosierung von 40 mg (2).

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen. Bortezomib wird als subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 3 erfolgt die Gabe zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11. Insgesamt fallen dadurch 12 Behandlungstage über alle 3 Zyklen an (3).

Die Gabe von Cyclophosphamid erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen. Cyclophosphamid wird intravenös in der empfohlenen Dosis von 900 mg/m^2 KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 3 erfolgt die Gabe jeweils einmal an Tag 1. Insgesamt fallen dadurch 3 Behandlungstage über alle 3 Zyklen an (3).

Die Gabe von Dexamethason erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen. In den Zyklen 1 bis 3 erfolgt die Gabe einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in einer Dosierung von 40 mg p.o. Daraus ergeben sich insgesamt 24 Gaben in einer Dosierung von 40 mg (3).

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Gabe von Bortezomib erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen. Bortezomib wird als subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. In den Zyklen 1 bis 5 erfolgt die Gabe zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11. Insgesamt fallen dadurch 20 Behandlungstage über alle 5 Zyklen an (4).

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen. In den Zyklen 1 bis 5 wird Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1 bis 14 in der empfohlenen Dosierung von 25 mg p.o. verabreicht. Insgesamt fallen dadurch 70 Behandlungstage mit 25 mg über alle 5 Zyklen an (4).

Die Gabe von Dexamethason erfolgt in dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen. In den Zyklen 1 bis 3 erfolgt die Gabe einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in einer Dosierung von 20 mg p.o. In den Zyklen 4 bis 5 erfolgt die Gabe einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in einer Dosierung von 10 mg p.o. Daraus ergeben sich insgesamt 24 Gaben in der Dosierung 20 mg und 16 Gaben in der Dosierung 10 mg (4).

Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT werden stationär erbracht. Ein Aufenthalt ist für die Entnahme der Stammzellen notwendig. Ein weiterer Aufenthalt ist für die Hochdosischemotherapie und die Gabe der Stammzellen notwendig. Die Kosten für die entsprechenden Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups, DRG) sind in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt kontinuierlich in sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. In den Zyklen 1 bis 3 wird Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1 bis 28 in der empfohlenen Dosis von 10 mg p.o. verabreicht. In allen Folgezyklen wird Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1 bis 28 in der empfohlenen Dosierung von 15 mg p.o. verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr fallen somit 84 Behandlungstage mit 10 mg und 280 Behandlungstage mit 15 mg an. In allen Folgejahren fallen 364 Behandlungstage mit 15 mg an (4).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Induktionsphase:</u> Woche 1–8: 1x wöchentlich Woche 9–16: 1x alle 2 Wochen <u>Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT</u> <u>Konsolidierungsphase:</u> Woche 17–24: 1x alle 2 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. <u>Induktion- und Konsolidierungsphase:</u> 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lenalidomid		Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen <u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> 25 mg p.o. Woche 1-24: 1x täglich an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus <u>Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT</u> <u>Erhaltungsphase:</u> 10 mg p.o. Ab Woche 25: 1x täglich	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 25 mg: 126 10 mg: 197 <u>Folgejahre:</u> 10 mg: 365
Dexamethason		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg <u>Induktion- und Konsolidierungsphase:</u> 1x täglich an den Tagen 1–4 und 9–12 eines jeden Zyklus	48
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Thalidomid		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen Zyklus 1: 50 mg p.o. täglich an den Tagen 1-14 100 mg p.o. täglich an den Tagen 15–28 Zyklen 2–6: 200 mg p.o. täglich an den Tagen 1–28	50 mg: 14 100 mg: 14 200 mg: 140
Dexamethason		In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11	48
Oder			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	In vierwöchigen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	12
Cyclophosphamid		In dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen 900 mg/m ² KOF i.v. An Tag 1 eines jeden Zyklus	3
Dexamethason		In dreiwöchigen Zyklen über 3 Zyklen 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Oder			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	In dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF s.c. 2x wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11	20
Lenalidomid		In dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen 25 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1–14	70
Dexamethason		In dreiwöchigen Zyklen über 5 Zyklen Zyklen 1–3: 20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Zyklen 4-5: 10 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	20 mg: 24 10 mg: 16
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation			
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Zyklen 1–3: 10 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1–28 Zyklen 4–13: 15 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1–28 <u>Folgejahre:</u> Zyklen 14+: 15 mg p.o. 1x täglich an den Tagen 1–28	Erstes Behandlungsjahr: 10 mg: 84 15 mg: 280 Folgejahre: 15 mg: 364
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm; s.c.: subkutan; KOF: Körperoberfläche; p.o.: peroral; m²: Quadratmeter; i.v.: intravenös; k. A.: keine Angabe.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	1.800 mg 1x 1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg
Bortezomib		<u>Folgejahre:</u> 13		<u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		24	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² =2,483 mg 1x 2,5 mg	60 mg
Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 25 mg: 126 10 mg: 197 <u>Folgejahre:</u> 10 mg: 365	25 mg 1 HKP zu je 25 mg 10 mg 1 HKP zu je 10 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.120 mg <u>Folgejahre:</u> 3.650 mg
		48	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	1.920 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	24	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² =2,483 mg 1 x 2,5 mg	60 mg
Thalidomid		50 mg: 14 100 mg: 14 200 mg: 140	50 mg: 1 HKP zu je 50 mg 100 mg: 2 HKP zu je 50 mg 200 mg: 4 HKP zu je 50 mg	30.100 mg
Dexamethason		48	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	1.920 mg
Oder				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	12	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² =2,483 mg 1 x 2,5 mg	30 mg
Cyclophosphamid		3	900 mg/m ² KOF x 1,91 m ² =1.719 mg 2 x 1 g	6.000 mg
Dexamethason		24	40 mg 1 TAB zu je 40 mg	960 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Oder				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	20	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² =2,483 mg 1 x 2,5 mg	50 mg
Lenalidomid		70	25 mg 1 HKP zu je 25 mg	1.750 mg
Dexamethason		20 mg: 24 10 mg: 16	20 mg: 1 TAB zu je 20 mg 10 mg: 0,5 TAB zu je 20 mg	640 mg
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Erstes Behandlungsjahr: 10 mg: 84 15 mg: 280 Folgejahre: 15 mg: 364	Erstes Behandlungsjahr: 10 mg 1 HKP zu je 10 mg 15 mg: 1 HKP zu je 15 mg Folgejahre: 15 mg: 1 HKP zu je 15 mg	Erstes Behandlungsjahr: 5.040 mg Folgejahre: 5.460 mg
Abkürzungen: mg: Milligramm; m ² : Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; HKP: Hartkapsel; TAB: Tablette; k. A.: keine Angabe.				

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

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2021“ (5) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,7 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 172,5 cm entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,91 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab wird bei subkutaner Anwendung in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden bei 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (DFL) zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 24 Behandlungstagen werden somit 60 mg verbraucht.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht 1 Hartkapsel (HKP) zu je 25 mg. Ab Zyklus 7 wird Lenalidomid in einer Dosierung von 10 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht 1 HKP zu je 10 mg. Bei 126 Behandlungstagen mit 25 mg und 197 Behandlungstagen mit 10 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 5.120 mg im ersten Therapiejahr. In den Folgejahren werden bei 365 Behandlungstagen mit 10 mg somit 3.650 mg verbraucht.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg p.o. eingenommen. Bei 48 Behandlungstagen zu je 40 mg ergeben sich 1.920 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Bortezomib

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 24 Behandlungstagen werden somit 60 mg verbraucht.

Thalidomid

Thalidomid wird in einer Dosierung von 50 mg bzw. 100 mg bzw. 200 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht 1 bzw. 2 bzw. 4 HKP zu je 50 mg. Bei 14 Behandlungstagen mit 50 mg, 14 Behandlungstagen mit 100 mg und 140 Behandlungstagen mit 200 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 30.100 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg p.o. eingenommen. Das entspricht jeweils 1 Tablette (TAB) zu je 40 mg. Bei 48 Behandlungstagen zu je 40 mg ergeben sich 1.920 mg.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF als subkutane Injektion verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 12 Behandlungstagen werden somit 30 mg verbraucht.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von 900 mg/m² KOF intravenös verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 1.719 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus zwei DFL zu 1 g Cyclophosphamid entnommen werden. Bei 3 Behandlungstagen werden somit 6.000 mg verbraucht.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg p.o. eingenommen. Das entspricht jeweils 1 TAB zu je 40 mg. Bei 24 Behandlungstagen zu je 40 mg ergeben sich 960 mg.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF als subkutane Injektion verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,483 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 20 Behandlungstagen werden somit 50 mg verbraucht.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht 1 HKP zu je 25 mg. Bei 70 Behandlungstagen mit 25 mg ergibt sich dadurch ein Verbrauch von 1.750 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg p.o. bzw. 10 mg p.o. eingenommen. Bei 24 Behandlungstagen zu je 20 mg ergeben sich 480 mg. Das entspricht jeweils 1 TAB zu je 20 mg. Bei 16 Behandlungstagen zu je 10 mg ergeben sich 160 mg. Das entspricht jeweils 0,5 TAB zu je 20 mg. Insgesamt ergeben sich somit 640 mg pro Jahr.

Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT werden stationär erbracht. Ein Aufenthalt ist für die Entnahme der Stammzellen notwendig. Ein weiterer Aufenthalt ist für die Hochdosischemotherapie und die Gabe der Stammzellen notwendig. Die Kosten für die entsprechenden DRG sind in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 10 mg bzw. 15 mg p.o. pro Behandlungstag eingenommen. Das entspricht 1 HKP zu je 10 mg bzw. 15 mg. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich 84 Behandlungstage mit 10 mg (840 mg) und 280 Behandlungstage mit 15 mg (4.200 mg). Daraus folgt ein Verbrauch von 5.040 mg. In allen Folgejahren ergeben sich bei 364 Behandlungstagen mit 15 mg insgesamt 5.460 mg Verbrauch.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab	5.809,87 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,87 € (2,00 € ^a)
Bortezomib	185,37 € (Bortezomib medac [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	175,11 € (2,00 € ^a ; 8,26 € ^c)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 25 mg, N3, 63 St)	115,32 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 10 mg, N3, 63 St)	115,32 € (2,00 € ^a)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dexamethason	188,03 € ^b (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N2, 50 St)	186,03 € (2,00 € ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	185,37 € (Bortezomib medac [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	175,11 € (2,00 € ^a ; 8,26 € ^c)
Cyclophosphamid	142,80 € (Endoxan [®] , 1 g, N2, 6 St)	133,52 € (2,00 € ^a ; 7,28 € ^c)
Dexamethason	188,03 € ^b (Dexamethason TAD, 40 mg, N2, 50 St)	186,03 € (2,00 € ^a)
Dexamethason	118,88 € ^b (Dexamethason TAD, 20 mg, N2, 50 St)	116,88 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 25 mg, N3, 63 St)	115,32 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	54,63 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 25 mg, 7 St)	52,63 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 15 mg, N3, 63 St)	115,32 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	117,32 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 10 mg, N3, 63 St)	115,32 € (2,00 € ^a)
Lenalidomid	79,08 € ^b (Lenalidomid-ratiopharm [®] , 10 mg, N1, 21 St)	77,08 € (2,00 € ^a)
Thalidomid	600,91 € (Thalidomide BMS, 50 mg, N1, 28 St)	565,19 € (2,00 € ^a , 33,72 € ^c)
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5
<p>a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate)</p> <p>b: Festbetrag Stufe 1</p> <p>c: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 und 1b SGB V in Höhe von 7% für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmens</p> <p>d: Rabatt durch Preisermäßigung gemäß § 130a SGB V Abs. 3a</p> <p>e: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; St: Stück; k. A.: keine Angabe; Abs.: Absatz; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 2,00 € und den Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1b SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (6).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab ist für die subkutane Anwendung in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar: Darzalex[®] 1.800 mg, N1, 1 Stück (6).

Der AVP für Darzalex[®] 1.800 mg beträgt 5.809,87 €. Von diesem AVP ist der Apothekenrabatt von 2,00 € abzuziehen. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.807,87 €.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,87 € - 2,00 € = 5.807,87 €

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 186,37 € - 8,26 € - 2,00 € = 175,11 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm[®]) 25 mg, 63 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 117,32 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

25 mg (63 Stück): 117,32 € - 2,00 € = 115,32 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm[®]) 10 mg, 63 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 117,32 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

10 mg (63 Stück): 117,32 € - 2,00 € = 115,32 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 2,00 € = 175,11 €

Thalidomid

Die Kosten für Thalidomid (Thalidomide BMS[®]) 50 mg 28 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 600,91 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe 33,72 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

50 mg (28 Stück): 600,91 € - 33,72 € - 2,00 € = 565,19 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

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

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 185,37 € - 8,26 € - 2,00 € = 175,11 €

Cyclophosphamid

Die Kosten für Cyclophosphamid (Endoxan[®]) 1 g ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 142,80 € reduziert um den Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 7,28 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

1 g (6 Stück): 142,80 € - 7,28 € - 2,00 € = 133,52 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 40 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 188,03 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

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

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac[®]) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

2,5 mg (1 Stück): 186,37 € - 8,26 € - 2,00 € = 175,11 €

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm[®]) 25 mg, 63 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 117,32 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

25 mg (63 Stück): 117,32 € - 2,00 € = 115,32 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm[®]) 25 mg, 7 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 54,63 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

25 mg (7 Stück): 54,63 € - 2,00 € = 52,63 €

Dexamethason

Die Kosten für Dexamethason (Dexamethason TAD[®]) 20 mg ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 118,88 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

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

Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT werden stationär erbracht. Ein Aufenthalt ist für die Entnahme der Stammzellen notwendig. Ein weiterer Aufenthalt ist für die Hochdosischemotherapie und die Gabe der Stammzellen notwendig. Die Kosten für die entsprechenden DRG sind in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid

Lenalidomid

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm®) 15 mg, 63 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 117,32 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

15 mg (63 Stück): 117,32 € - 2,00 € = 115,32 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm®) 10 mg, 63 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 117,32 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

10 mg (63 Stück): 117,32 € - 2,00 € = 115,32 €

Die Kosten für Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm®) 10 mg, 21 Stück ergeben sich aus einem Festbetrag (Stufe 1) in Höhe von 79,08 € reduziert um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (6).

10 mg (21 Stück): 79,08 € - 2,00 € = 77,08 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	24
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	24
Thalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
oder				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	12
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
Dexamethason		-	-	-
oder				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	20
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation				
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5
Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; etc.: et cetera; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe.				

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

Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 16. Mai 2024 (Vorgangsnummer: 2023-12-01-D-1014) (7) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (8), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (7).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Daratumumab

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

Bortezomib

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason***

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Bortezomib

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

Thalidomid

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

Dexamethason

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

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Die für eine Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (8).

Bortezomib

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

Cyclophosphamid

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

Dexamethason

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

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 (8).

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.

Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT werden stationär erbracht. Ein Aufenthalt ist für die Entnahme der Stammzellen notwendig. Ein weiterer Aufenthalt ist für die Hochdosischemotherapie und die Gabe der Stammzellen notwendig. Die Kosten für die entsprechenden DRG sind in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid*Lenalidomid*

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

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

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

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

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

Gemäß den Tragenden Gründen im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die

Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (monoclonal antibody, mAb) von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe (9). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 1. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (8). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher die Tragenden Gründe des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 herangezogen (9).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24x100,00 € =2.400,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24x100,00 € =2.400,00 €
Thalidomid		-	-
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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
oder			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	12x100,00 € =1.200 €
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3x100,00 € =300,00 €
Dexamethason		-	-
oder			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	20x100,00 € =2.000 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Hochdosismotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation			
Hochdosismotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5	k. A. Kosten siehe Abschnitt 3.3.5
Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.581,01 € <u>Folgejahre:</u> 75.502,31 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.581,01 € <u>Folgejahre:</u> 75.502,31 €
Bortezomib		4.202,64 € Für die Zyklen 1–6. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 7		2.400,00 €	6.602,64 € Für die Zyklen 1–6. Keine weiteren Kosten ab Zyklus 7
Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 691,92 € <u>Folgejahre:</u> 691,92 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 691,92 € <u>Folgejahre:</u> 691,92 €
Dexamethason		186,03 €	-	-	186,03 €
=Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 138.661,60 € <u>Folgejahre:</u> 76.194,23 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.400,00 € <u>Folgejahre:</u> 0 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 141.061,60 € <u>Folgejahre:</u> 76.194,23 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	4.202,64 €	-	2.400,00 €	6.602,64 €
+Thalidomid		12.434,18 €	-	-	12.434,18 €
+Dexamethason		186,03 €	-	-	186,03 €
=Gesamtkosten		16.822,85 €	-	2.400,00 €	19.222,85 €
oder					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	2.101,32 €	-	1.200,00 €	3.301,32 €
+Cyclophosphamid		133,52 €	-	300,00 €	433,52 €
+Dexamethason		186,03 €	-	-	186,03 €
=Gesamtkosten		2.420,87 €	-	1.500,00 €	3.920,87 €
oder					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	3.502,20 €	-	2.000,00 €	5.502,20 €
+Lenalidomid		167,88 €	-	-	167,95 €
+Dexamethason		116,88 €	-	-	116,88 €
=Gesamtkosten		3.787,03 €	-	2.000,00 €	5.787,03 €
Hochdosismethotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
DRG A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe	-	-	-	Eff. Entgelte: 4.618,99 €

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
CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation)	Stammzelltransplantation geeignet sind				
DRG A15D (Knochenmarkstransplantation/ Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost)		-	-	-	Eff. Entgelte: 15.425,13 €
=Gesamtkosten		-	-	-	Eff. Entgelt beider Aufenthalte: 20.044,12 €
Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 735,40 € <u>Folgejahre:</u> 691,92 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 735,40 € <u>Folgejahre:</u> 691,92 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; DRG: Diagnosis Related Groups (Fallpauschalen); A42C: Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie; CC: Complication or Comorbidity (Komplikation oder Komorbidität); Eff.: effektiv.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro DFL fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.807,87 € an.

Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.581,01 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.502,31 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 24 Gaben zu je 2,483 mg über 6 Zyklen werden 24 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 4.202,64 € für insgesamt 6 Zyklen.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. bzw. 10 mg s.c. pro Tag verabreicht. Über 6 Zyklen ergeben sich 126 Behandlungstage zu 25 mg. Daraus folgt ein Verbrauch von 3.150 mg. Ab Zyklus 7 ergeben sich 197 Behandlungstage zu 10 mg. Daraus folgt ein Verbrauch von 1.970 mg und im ersten Behandlungsjahr 5.120 mg. In den Folgejahren werden mit 365 Gaben somit 3.650 mg verbraucht. Lenalidomid steht in einer Packung mit 63 HKP in der Wirkstärke 25 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 115,32 € und enthält 1.575 mg Wirkstoff. Lenalidomid steht außerdem in einer Packung mit 63 HKP in der Wirkstärke 10 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 115,32 € und enthält 630 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 5.120 mg werden somit 2 Packungen mit 63 HKP zu 25 mg und 4 Packungen mit 63 HKP zu 10 mg im ersten Behandlungsjahr benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 691,92 €. Für den Verbrauch von 3.650 mg in den Folgejahren werden 6 Packungen mit 63 HKP zu 10 mg benötigt. Daraus ergeben sich in den Folgejahren Kosten für die GKV von 691,92 €.

Dexamethason

Dexamethason wird an 48 Behandlungstagen zu je 40 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 1.920 mg Verbrauch über 6 Zyklen. Dexamethason TAD[®] steht in der Wirkstärke 40 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 40 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,03 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 186,03 € für 6 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 2.400,00 € und in den Folgejahren 0 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 138.661,60 € und in den Folgejahren 76.194,23 € pro Jahr.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 141.061,60 € und in den Folgejahren 76.194,23 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 24 Gaben zu je 2,483 mg über 6 Zyklen werden 24 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 4.202,64 € für insgesamt 6 Zyklen.

Thalidomid

Thalidomid wird in einer Dosierung von 50 mg bzw. 100 mg bzw. 200 mg p.o. pro Tag verabreicht. Über 6 Zyklen ergeben sich 168 Behandlungstage. Davon 14 Behandlungstage mit 50 mg, 14 weitere Behandlungstage mit 100 mg und 140 Behandlungstage mit 200 mg. Daraus folgt ein Verbrauch von 30.100 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 565,19 € und enthält 1.400 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 30.100 mg werden somit 22 Packungen benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 12.434,18 € über 6 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an 48 Behandlungstagen zu je 40 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 1.920 mg Verbrauch über 6 Zyklen. Dexamethason TAD[®] steht in der Wirkstärke 40 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 40 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,03 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 186,03 € für 6 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 2.400,00 € über 6 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 16.822,85 € über 6 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 19.222,85 € über 6 Zyklen.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 12 Gaben zu je 2,483 mg über 3 Zyklen werden 12 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 2.101,32 € für insgesamt 3 Zyklen.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist in der Wirkstärke 1 g, 6 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 3 Gaben zu je 1.710 mg über 3 Zyklen werden 6 DFL Cyclophosphamid verbraucht. Pro Packung mit 6 DFL zu 1 g fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 133,52 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 133,52 € für insgesamt 3 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an 24 Behandlungstagen zu je 40 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 960 mg Verbrauch über 3 Zyklen. Dexamethason TAD[®] steht in der Wirkstärke 40 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 40 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 40 mg enthält insgesamt 2.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,03 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 186,03 € für 3 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 1.500,00 € über 3 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 2.420,87 € über 3 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten von 3.920,87 € über 3 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 20 Gaben zu je 2,483 mg über 5 Zyklen werden 20 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,11 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 3.502,20 € für insgesamt 5 Zyklen.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg p.o. pro Tag verabreicht. Über 5 Zyklen ergeben sich 70 Behandlungstage. Daraus folgt ein Verbrauch von 1.750 mg. Lenalidomid steht in einer Packung mit 63 HKP in der Wirkstärke 25 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 115,32 € und enthält 1.575 mg Wirkstoff. Lenalidomid steht außerdem in einer Packung mit 7 HKP in der Wirkstärke 25 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 52,63 € und enthält 175 mg Wirkstoff. Für den Verbrauch von 1.750 mg werden somit 1 Packung mit 63 HKP und 1 Packung mit 7 HKP benötigt. Daraus folgen Kosten für die GKV von 167,95 € über 5 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird an 24 Behandlungstagen zu je 20 mg und an 16 weiteren Behandlungstagen zu je 10 mg verbraucht. Daraus ergeben sich 640 mg Verbrauch über 5 Zyklen. Dexamethason TAD[®] steht in der Wirkstärke 20 mg (50 Stück) zur Verfügung. Die 20 mg Dosis wird mit 1 TAB verabreicht. Da die Tabletten teilbar sind, kann eine 10 mg Dosis mit 0,5 TAB verabreicht werden. Eine Arzneimittelpackung Dexamethason TAD[®] mit 50 TAB zu je 20 mg enthält insgesamt 1.000 mg des Wirkstoffs. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,88 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 116,88 € für 5 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 2.000,00 € über 5 Zyklen an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten 3.787,03 € über 5 Zyklen.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 5.787,03 € über 5 Zyklen.

Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT werden stationär erbracht. Ein Aufenthalt ist für die Entnahme der Stammzellen notwendig. Ein weiterer Aufenthalt ist für die Hochdosischemotherapie und die Gabe der Stammzellen notwendig.

Zur Berechnung der Kosten einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologen Stammzelltransplantation wurde der Kodierleitfaden Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Version 2018 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. verwendet (10). Die ermittelten Kodierungen wurden in den Webgrouper der DRG-Research-Group (11) eingegeben. Der Webgrouper hat das Ergebnis unter Zugrundelegung des Bundesbasisfallwerts 2024 in Höhe von 4.210,59 € und einen Pflegeentgeltwert von 250,00 € ermittelt (12).

Das Ergebnis des Groupers für den Aufenthalt zur Stammzellentnahme zeigt Abbildung 3-5.

Gruppierungsergebnis (G-DRG 2024)						
MDC	23					
DRG	A42C Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation					
PCCL	1 Status: normales Grouping (GetDRG-Groupier 2024) (GetDRG V23.2.5.0)					
Verweildauer	aktuelle VWD:	5	1. Tag Abschlag:	1	1. Tag Zuschlag:	10
	mittl. VWD (arith.):	4,4	untere GVWD:	2	obere GVWD:	9
Bewertungsrelation (DRG)	Katalog-BWR (DRG):	0,835	eff. DRG-Bewertungsrelation:	0,835	(Zuschlag: 0)	
DRG-Entgelt	Basisentgelt:	3515,84 €	eff. DRG-Entgelt:	3515,84 €	(Zuschlag: 0,00 €; Basisfallwert: 4210,59 €)	
Pflege-Entgelt	Pflege BWR/Tag:	0,8825	eff. Pflege-BWR (VWD=5):	4,4125	eff. Pflege-Entgelt:	1103,15 € Pflegeentgeltwert: 250 €
Summe Entgelte:	4618,99 €					
Diagnosen (ICD-10-GM 2024)						
	Kode	Bezeichnung			Verwendet	CCL
	Z52.01	Stammzellenspender			N	0 gültig
	C90.00	Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission			N	2 gültig
Prozeduren (OPS Version 2024)						
	Kode	Bezeichnung			Verwendet	OR/NOR Amtlich
	5-410.10	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion: Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut: Zur Eigenspende			J	NOP 5-410.10

Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (11)

Abbildung 3-5: Gruppierungsergebnis (G-DRG 2024) für die Stammzellentnahme

Es wurden die Diagnosen Z52.01 (Stammzellenspender) und C90.00 (Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission) codiert. Außerdem wurde der OPS-Code 5-410.10 (Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion: Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut: Zur Eigenspende) codiert.

Das effektive Entgelt für die DRG A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste Komplikationen oder Komorbiditäten (Complication or Comorbidity, CC), ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation) für einen Patienten mit der Diagnose C90.00 beträgt 3.515,84 €. Das effektive Pflege-Entgelt beträgt 1.103,15 € und ergibt somit eine Gesamtsumme von 4.618,99 € für die DRG A42C.

Das Ergebnis des Groupers für den Aufenthalt zur Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender ASZT zeigt Abbildung 3-6.

Gruppierungsergebnis (G-DRG 2024)						
MDC	17					
DRG	A15D Knochenmarkstransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme					
PCCL	0 Status: normales Grouping (GetDRG-Groupier 2024) (GetDRG V23.2.5.0)					
Verweildauer	aktuelle VWD:	5	1. Tag Abschlag:	5	1. Tag Zuschlag:	28
	mittl. VWD (arith.):	19,3	untere GVWD:	6	obere GVWD:	27
Bewertungsrelation (DRG)	Katalog-BWR (DRG):	3,76	eff. DRG-Bewertungsrelation:	3,327	(Abschlag: -0,433)	
DRG-Entgelt	Basisentgelt:	15831,82 €	eff. DRG-Entgelt:	14008,63 €	(Abschlag: -1823,19 €; Basisfallwert: 4210,59 €)	
Pflege-Entgelt	Pflege BWR/Tag:	1,1332	eff. Pflege-BWR (VWD=5):	5,666	eff. Pflege-Entgelt:	1416,50 € Pflegeentgeltwert: 250 €
Summe Entgelte:	15425,13 €					
Diagnosen (ICD-10-GM 2024)						
	Kode	Bezeichnung			Verwendet	CCL
	C90.00	Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission			N	2 gültig
Prozeduren (OPS Version 2024)						
	Kode	Bezeichnung			Verwendet	OR/NOR Amtlich
	8-542.11	Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 1 Substanz			N	NOP 8-542.11
	8-805.00	Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen; Autogen: Ohne In-vitro-Aufbereitung			J	OP 8-805.00

Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (11)

Abbildung 3-6: Gruppierungsergebnis (G-DRG 2024) für die Stammzelltransfusion

Es wurde die Diagnose C90.00 (Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission) codiert. Außerdem wurden die OPS-Codes 8-542.11 (Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tage: 1 Medikament) sowie 8-805.00 (Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: Autogen: Ohne In-vitro-Aufbereitung) codiert. Das effektive Entgelt für die DRG A15D (Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost) für einen Patienten mit der Diagnose C90.00 beträgt 14.008,63 €. Das effektive Pflege-Entgelt beträgt 1.416,50 € und ergibt eine Gesamtsumme von 15.425,13 € für die DRG A15D.

Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid

Lenalidomid

Lenalidomid wird in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen in einer Dosierung von 10 mg bzw. 15 mg p.o. pro Tag verabreicht. Im ersten Jahr ergeben sich 84 Behandlungstage mit 10 mg (840 mg) und 280 Behandlungstage mit 15 mg (4.200 mg). In allen Folgejahren ergeben sich 364 Behandlungstage mit 15 mg. Daraus folgt im ersten Behandlungsjahr ein Verbrauch von 5.040 mg und in allen Folgejahren ein Verbrauch von 5.460 mg. Lenalidomid steht in einer Packung mit 63 HKP in der Wirkstärke 10 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 115,32 € und enthält 630 mg Wirkstoff. Lenalidomid steht außerdem in einer Packung mit 21 HKP in der Wirkstärke 10 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 77,08 € und enthält 210 mg Wirkstoff. Lenalidomid steht außerdem in einer Packung mit 63 HKP in der Wirkstärke 15 mg zur Verfügung. Eine Packung kostet die GKV abzgl. der gesetzlichen Rabatte 115,32 € und enthält 945 mg Wirkstoff. Im ersten Behandlungsjahr werden für den Verbrauch von 840 mg somit 1 Packung à 10 mg mit 63 HKP und eine Packung à 10 mg mit 21 HKP benötigt. Für den Verbrauch von 4.200 mg 5 Packungen à 15 mg mit 63 HKP. In allen Folgejahren werden für den Verbrauch von 5.460 mg 6 Packungen à 15 mg mit 63 HKP benötigt. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 735,40 €. In allen Folgejahren ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 691,92 €.

Zusatzkosten

Für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen keine Kosten an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 735,40 €. In allen Folgejahren betragen die Arzneimittelkosten 691,92 €.

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

Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 735,40 €. In allen Folgejahren ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 691,92 €.

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 Abschnitt 3.2.4. Ausgehend von ca. 1.752 bis 1.913 GKV-Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

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

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen (aller Komponenten) aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie PERSEUS liegt bei 8,8% in dem Studienarm mit Daratumumab. 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

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

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 01.11.2024. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Kosten für DRG wurden mit dem Webgroupier der DRG-Research-Group berechnet. 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® mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024. 2024.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2024. 2024.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms. Datum: 20. Mai 2021. 2021.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2023. 2023.
5. Destatis. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand: 27. März 2023 2023. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
6. Lauer-Fischer GmbH. 20 Jahre Lauer-Taxe® Online. Datenstand: 01.11.2024. 2024.
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Datum: 16. Mai 2024. 2024.
8. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Stand 1. März 2022. 2022.
9. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). Datum: 15. Dezember 2022. 2022.
10. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. 2018.
11. DRG Research Group. Diagnosen 2024. https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_diagnosen&view=diagnosen&Itemid=106.
12. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Abs atz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2024. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Zugrunde gelegte Quellen

Die folgenden Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (Stand der Information: Oktober 2024) (1).

Wirkstoff

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

Anwendungsgebiet Multiples Myelom

Darzalex® ist indiziert:

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

Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

- 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.

Anwendungsgebiet AL-Amyloidose

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

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

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

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

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

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

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.

Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion/Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

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

Dosierung

Multiplles Myelom

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

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

Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

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

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

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel sind die Darzalex® Fachinformation (Abschnitt 5.1) und die entsprechenden Fachinformationen zu beachten.

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

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

Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet.	
b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in 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® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung.

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

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

Tabelle 3-22: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

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

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

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel sind die Darzalex[®] Fachinformation (Abschnitt 5.1) und die entsprechenden Fachinformationen zu beachten.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 4 anzuwenden ist.

Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex[®] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRD]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 17 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Erhaltung	Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle vier Wochen
<p>a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Woche 17 entspricht der Wiederaufnahme der Behandlung nach der Erholung von ASZT. c: Darzalex[®] kann bei Patienten abgesetzt werden, die eine für 12 Monate anhaltende MRD-Negativität erreicht haben und seit mindestens 24 Monaten eine Erhaltungstherapie erhalten haben. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).</p>		

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

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

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

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

Tabelle 3-24: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

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

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

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

AL-Amyloidose

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

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

Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle vier Wochen
a: In der klinischen Studie wurde Darzalex® bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet.	
b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.	
c: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	
Abkürzungen: VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; AL: Amyloidogene Leichtketten (Amyloid Light-chain).	

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

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung). Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex[®] angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen. In klinischen Studien war keine Änderung der Rate oder Dosis von Darzalex[®] Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erforderlich, um die IRRs zu beherrschen.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Injektion

Arzneimittel vor der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex[®] Injektionslösung zur subkutanen Anwendung folgende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden:

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

An den Darzalex[®] Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.
- Antipyretika (650 mg bis 1.000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 mg bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Arzneimittel nach der Injektion

Um das Risiko verzögerter infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, sollen nach der Injektion folgende Arzneimittel gegeben werden:

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

Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

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

Prophylaxe einer Herpes zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Körpergewicht (>120 kg)

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg, die eine Festdosis (1.800 mg) von Darzalex[®] Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhielten, untersucht und die Wirksamkeit bei diesen Patienten wurde nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung auf der Grundlage des Körpergewichts kann derzeit nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

Art der Anwendung

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

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

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

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

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

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

In klinischen Studien kam es bei etwa 8 % (95/1.183) der Patienten zu einer IRR. Die IRRs traten am häufigsten nach der ersten Injektion auf und waren meistens vom Grad 1–2. Bei nachfolgenden Injektionen wurden bei 1% der Patienten IRRs beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der Darzalex[®] Injektion betrug 3,2 Stunden (Bereich 0,15–83 Stunden). Die meisten IRRs traten am Behandlungstag auf. Verzögerte IRRs traten bei 1% der Patienten auf.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Pyrexie, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit und Hypotonie gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie und Tachykardie.

Die Patienten sollen mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorbehandelt sowie überwacht und hinsichtlich der IRRs beraten werden, insbesondere während und nach der ersten und zweiten Injektion. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Reaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex[®] ist umgehend und dauerhaft abzusetzen.

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von Darzalex[®] orale Kortikoide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung). Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion zusätzlich eine Anwendung entsprechender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Eine entsprechende Medikation nach der Injektion (z. B. kurz und lang wirksame Bronchodilatoren und inhalative Kortikoide) soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden. Im Falle eines Auftretens von okularen Symptomen ist die Darzalex[®]-Infusion zu unterbrechen und vor der Fortführung der Darzalex[®]-Behandlung eine sofortige augenärztliche Untersuchung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

Neutropenie/Thrombozytopenie

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

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

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

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

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

Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung

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

Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit Darzalex[®] und für mindestens 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.

Körpergewicht (>120 kg)

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex[®] und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

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

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

Interferenz mit Serum-Protein Elektrophorese und Immunfixations-Assays

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 IgG-κ-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der IMWG beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Darzalex® zu

unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potentiellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

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.

Hinweise zu Überdosierung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) (2) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im EPAR veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für 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 (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan, RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, 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.

Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

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

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

Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

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

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu 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.

Patientenausweis

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-26: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

Tabelle 3-27: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

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

Pläne zur Bewertung der Wirkung der Maßnahme und Kriterien für ihren Erfolg	Trendanalysen aus der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen sollen im PSUR monitoriert werden. Die Bewertungen sind am Ende jedes PSUR-Berichtsintervalls durchzuführen. Eine stabile Trendanalyse in der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen ist das Kriterium für den Erfolg.
Abkürzungen: DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe); HBV: Hepatitis-B-Virus; PSUR: Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht).	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. DARZALEX[®] 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024.* 2024.
2. EMA. Europäische Arzneimittel-Agentur. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 2024.* 2024.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version: 10.1 Document No.: EDMS-RIM-1151042, 3.0 vom 29.02.2024.* 2024.

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 3-28 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 3-28 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 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, 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 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.