

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens in den Nutzenkategorien.....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie - alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab	9
Abbildung 1-2: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung	20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB0	AB0-Blutgruppensystem
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis (Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose)
ADPR	Adenosindiphosphat-Ribose
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B _{reg}	regulatory B-Cell (regulative B-Zelle)
bzw.	beziehungsweise
cADPR	cyclic Adenosine Diphosphoribose (zyklische Adenosindiphosphat-Ribose)
CBR	Clinical Benefit Rate
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity (Komplementvermittelte Zytotoxizität)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Event
DTT	Dithiothreitol
€	Euro
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HDAC	Histon-Deacetylase
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
i.V.m.	in Verbindung mit
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulator)
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
loDex	niedrig-dosiertes Dexamethason
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cell (myeloide Suppressorzellen)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
MR	Minimal Response (minimales Ansprechen)
n	Anzahl
N	Anzahl analysierter Studienteilnehmer
NAADP	Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
n.e.	nicht erreicht
NE	Not Evaluable
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zellen
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	Partial Response (partielleres Ansprechen)
QLQ C-30	Quality of Life Questionnaire Core-30
QLQ MY-20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma-20
Rh	Rhesus
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
sCR	stringent Complete Response (stringent komplettes Ansprechen)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myeloma

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T _{reg}	regulatory T-Cell (regulative T-Zelle)
u.a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
US; U.S.;USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Ina Rudolph
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss
Telefon:	02137 - 955 7180
Fax:	02137 - 955 931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01XC24

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödlich verlaufende Krebserkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Auf allen Zellen des Multiplen Myeloms wird einheitlich und unabhängig vom Stadium, Vortherapien oder genetischer Risikokonstellationen das Oberflächenprotein CD38 in hoher Dichte ausgebildet. CD38 kann als Enzym über die Produktion einer Substanz (Adenosin) dazu beitragen, die Krebszelle vor dem Zugriff des Immunsystems zu schützen. Weiterhin kann es Signale in die Zelle übertragen, die für die Teilung und Vermehrung wichtig sind. Bei der Zielpopulation handelt es sich um intensiv vorbehandelte Patienten, die rezidivieren und auf viele heute verfügbare Substanzen refraktär sind. Die Lebenserwartung liegt heute bei etwa fünf bis neun Monaten.

Daratumumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch gegen CD38 gerichtet ist. Die Überexpression von CD38 auf Myelom-Zellen ermöglicht eine sehr zielgerichtete, selektive Wirksamkeit spezifisch gegen die bösartigen Myelom-Zellen. Durch die direkte Bindung von Daratumumab an CD38 auf den Myelom-Zellen werden verschiedene Mechanismen ausgelöst, die zum Untergang der Myelom-Zelle führen: komplement- und antikörpervermittelte Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose sowie die Einleitung der Apoptose.

Daratumumab führt auf sechs unterschiedliche Arten zu systemischen, immunvermittelten Effekten. Die Anzahl CD38-tragender immunsuppressiver Zellen (u.a. regulative B- und T-Zellen) wird vermindert und darüber das Immunsystem mittels gesteigerter Zahl von zytotoxischen T-Zellen in der Bekämpfung der malignen Myelom-Zellen gestärkt. Daratumumab hemmt zudem die Enzymfunktion von CD38, wodurch die Produktion des immunsuppressiven Adenosins gehemmt wird (Abbildung 1-1).

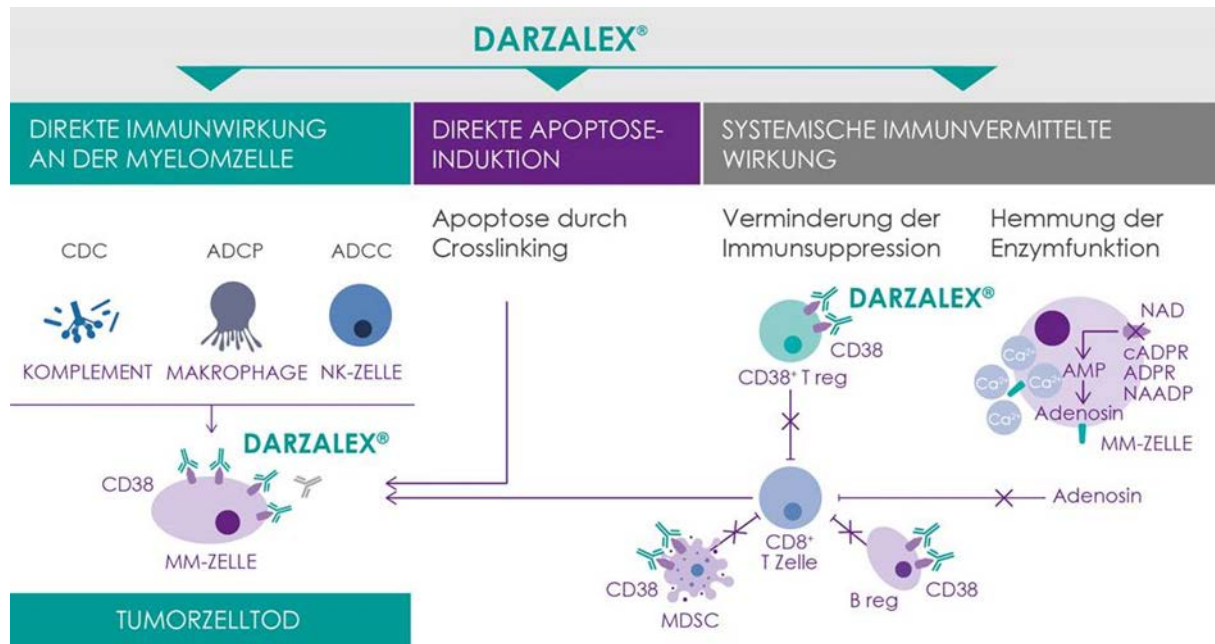


Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Die synergistisch wirkenden Effekte von Daratumumab ermöglichen den eigenständigen Einsatz als wirksame und verträgliche Monotherapie.

In der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms sind folgende Substanzen zugelassen:

- Proteasom-Inhibitoren (PI) (Bortezomib und Carfilzomib)
- Immunmodulatoren (IMiD) (z.B. Lenalidomid und Pomalidomid)
- Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor (Panobinostat)
- Humanisierte Antikörper (Elotuzumab)
- Humane Antikörper (Daratumumab)

Verwendung finden weiterhin klassische zytostatische Substanzen und Kortikosteroide. Die jeweils nachgewiesene Wirksamkeit wird primär durch die Kombination der Substanzklassen erreicht. Mit der Ausnahme des humanisierten Antikörpers Elotuzumab liegt bei keiner weiteren Substanz eine genuin zielgerichtete Therapie vor. Keine der genannten Therapie ermöglicht jedoch eine vergleichbar verträgliche und wirksame Therapie, insbesondere als Monotherapie, wie Daratumumab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Daratumumab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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.	20.05.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ inkl.: inklusive		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
-		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Daratumumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt (EU/3/13/1153 im europäischen Gemeinschaftsregister für Arzneimittel des seltenen Leidens). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. Satz 3 Nummer 3 SGB V).

Für Daratumumab gilt der Zusatznutzen durch seine Zulassung am 20. Mai 2016 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als belegt. Lediglich das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, nachzuweisen (§ 12 Nummer 1 Satz 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO G-BA)).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab (Darzalex®) als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Dazu wird die gepoolte Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) herangezogen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch indirekte Vergleiche gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (loDex) in den Nutzendimensionen Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit unterstützt.

Mortalität

Unter der Behandlung von Daratumumab erreichen die Studienteilnehmer in dem Endpunkt Mortalität ein medianes Gesamtüberleben von 20,1 Monaten (95%-KI: 16,6 ; n.e.). Die bisher mögliche Überlebensdauer beträgt etwa fünf bis neun Monate. Die indirekten Vergleiche zeigen statistisch signifikante Überlebensvorteile für Studienteilnehmer unter der Therapie mit Daratumumab gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex. Die Behandlung mit Daratumumab war im Vergleich zur Alternativtherapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um 39% im nicht-adjustierten indirekten Vergleich (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46 ; 0,81]) bzw. um 44% im adjustierten indirekten Vergleich (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38 ; 0,83]) verbunden. Ein derart dramatischer Effekt der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer belegt den **erheblichen** Zusatznutzen von Daratumumab.

Morbidität

Die Morbidität wird anhand der Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen, Krankheitsansprechen, Dauer des Ansprechens und progressionsfreies Überleben dargestellt.

- Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen

Die Behandlung mit Daratumumab führt zu einem Ansprechen im Median innerhalb eines Monats und innerhalb von im Median zwei Monaten erreicht die Therapie das bestmögliche Ansprechen, d.h. ein sehr schnelles Ansprechen (Median [95%-KI]: 1,0 Monate [1,0 ; 1,8]) sowie ein sehr schnelles bestes Ansprechen (Median [95%-KI]: 1,9 Monate [1,0 ; 2,6]).

- Krankheitsansprechen

Für den Endpunkt Krankheitsansprechen zeigt die Behandlung mit Daratumumab ein therapeutisch bedeutsames tiefes Ansprechen, insbesondere konnte bei drei Patienten sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (nicht detektierbare Erkrankung) erreicht werden (SD: n=68 (45,9%); MR: n=9 (6,1%); PR: n=29 (19,6%); VGPR: n=12 (8,1%); CR: n=2 (1,4%); sCR: n=3 (2,0%)) sowie therapeutisch relevante hohe Ansprechraten (\geq SD: n=123 (83,1%); CBR: n=55 (37,2%); ORR n=46 (31,1%); \geq VGPR: n=17 (11,5%); \geq CR (sCR+CR): n=5 (3,4%)).

- Dauer des Ansprechens

Die mediane Dauer des Ansprechens unter der Behandlung mit Daratumumab beträgt 7,6 Monate (95%-KI: 5,6 ; n.e.).

- Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben unter der Monotherapie mit Daratumumab erstreckt sich auf 4,0 Monate (95%-KI: 3,0 ; 5,6).

Für die Nutzendimension Morbidität zeigt sich insbesondere vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Therapiesituation der Patienten insgesamt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine erhebliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen bei einer bisher nicht erreichten Ansprechtiefe, aus der sich der **erhebliche** Zusatznutzen von Daratumumab ergibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Therapie mit Daratumumab wirkt sich bei stark vorbehandelten und refraktären Myelom-Patienten auch auf die Erhaltung der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Angesichts der Schwere der Erkrankung in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ist bereits die Erhaltung der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die verbleibende Lebenszeit von patientenrelevanter Bedeutung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Einsatz von Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt üblicherweise erst in Phase-III-Studien, die für das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht vorliegen. Dennoch kann eine Abschätzung des Effektes von Daratumumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen und der Morbidität abgeleitet werden.

In Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen (EORTC QLQ C-30 und EORTC QLQ MY-20) werden u.a. Fragestellungen zu den Endpunkten Schmerz, Fatigue sowie Dyspnoe erfasst. Diese erfragten körperlichen Beschwerden treten in den Studien zu Daratumumab bei nahezu keinem Studienteilnehmer in ausgeprägter Form auf; in ganz wenigen Fällen treten die CTCAE-Grad 3/4: Knochenschmerz (0,7%), Rückenschmerz (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%) auf.

Für Myelom-Patienten bedeutet auch das Erreichen eines schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechens eine gute Aussicht auf ein längeres symptomfreies Intervall und auf ein längeres Gesamtüberleben. Dies kann im Umkehrschluss die Ängste deutlich verringern und die persönliche Perspektive der Patienten positiver erscheinen lassen. Auch dies kann eine erhebliche Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben und stellt einen **erheblichen** Zusatznutzen dar.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die den Patienten belastenden und einschränkenden Symptome des Multiplen Myeloms können für das bewertungsgegenständliche Krankheitsstadium ausgeräumt werden und die schwerwiegenden Nebenwirkungen bisheriger Therapieoptionen werden bei der Behandlung mit Daratumumab vermieden.

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich zeigt bei nahezu allen Endpunkten der Sicherheit und Verträglichkeit statistisch signifikante geringere Schäden bei der Monotherapie mit Daratumumab gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex:

SUE: RR [95%-KI]: 0,51 [0,39 ; 0,66]; UE CTCAE-Grad 3/4: RR [95%-KI]: 0,63 [0,54 ; 0,74]; UE, die zum Therapieabbruch führten: RR [95%-KI]: 0,39 [0,17 ; 0,92]; UE, die zum Tod führten: RR [95%-KI]: 0,14 [0,04 ; 0,44]; UE CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer): Anämie: RR [95%-KI]: 0,53 [0,36 ; 0,78], Infektionen und Infestationen: RR [95%-KI]: 0,31 [0,18 ; 0,53], Neutropenie: RR [95%-KI]: 0,21 [0,13 ; 0,35], Thrombozytopenie: RR [95%-KI]: 0,64 [0,41 ; 1,00]; UE CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $< 5\%$ der Studienteilnehmer): Dyspnoe: RR [95%-KI]: 0,14 [0,02 ; 1,01], Fatigue: RR [95%-KI]: 0,38 [0,11 ; 1,28], Febrile Neutropenie: RR [95%-KI]: 0,04 [0,00 ; 0,58], Leukopenie: RR [95%-KI]: 0,31 [0,11 ; 0,88], Pneumonie: RR [95%-KI]: 0,37 [0,17 ; 0,82], Rückenschmerzen: RR [95%-KI]: 0,41 [0,12 ; 1,38], Knochenschmerzen: RR [95%-KI]: 0,1 [0,01 ; 0,71].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere die dramatischen Effekte zur weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, belegt den **erheblichen** Zusatznutzen von Daratumumab.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		
b: Angabe „Ja“ oder „Nein“		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die Zulassungsstudien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) zugrunde gelegt und gepoolt analysiert, um eine der Zulassung entsprechende bestmögliche Evidenz zu schaffen. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) bereits durch die Zulassung als belegt.

Die Erkrankungssituation von Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplen Myelom ist schwerwiegend und vor dem Hintergrund einer Lebenserwartung von heute fünf bis neun Monaten bedeutet die deutlich verlängerte Überlebensdauer auf 20,1 Monate durch Daratumumab eine erhebliche Verbesserung für Myelom-Patienten. Der durch Daratumumab erreichte dramatische Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt den erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Endpunkte der Morbidität bestärken die Bewertung des erheblichen Zusatznutzens. Für die stark vortherapierten und refraktären Myelom-Patienten können sowohl ein bisher nicht erreichtes schnelles (bestes) sowie ein tiefes Ansprechen bei hohen Ansprechraten und langanhaltender Ansprechdauer sowie ein gutes medianes progressionsfreie Überleben erzielt und damit für Myelom-Patienten eine große therapeutische Verbesserung erreicht werden.

Aufgrund einer in diesem Patientenkollektiv erreichten insgesamt großen und bisher nicht erreichten Verbesserung der Therapiesituation zeigt Daratumumab auch in der Nutzenkategorie Morbidität insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Myelom-bedingte Symptomatik geht insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien meist mit einer deutlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Myelom-Patienten einher. In der Therapie des Multiplen Myeloms wird daher insbesondere eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angestrebt. Die patientenrelevanten Symptome Fatigue, Knochenschmerz und Rückenschmerz sind für den Patienten direkt spürbar und wirken sich unmittelbar auf die Lebensqualität aus. Daratumumab ermöglicht in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ihre Erhaltung und die Verzögerung ihrer Verschlechterung.

Auch das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Daratumumab zeigt eine mit wenigen Nebenwirkungen einhergehende hohe Wirksamkeit. Auftretende Nebenwirkungen sind vergleichsweise gering und sehr gut handhabbar. Die Therapie mit Daratumumab musste in keinem Fall therapiebedingt abgebrochen werden. Daratumumab als Monotherapie ermöglicht eine Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Damit füllt Daratumumab den Bedarf insbesondere von bereits stark vorbehandelten Patienten, in dem es eine wirksame und verträgliche Therapie bietet. Daraus ergibt sich auch in der Nutzenkategorie der Nebenwirkungen für Daratumumab ein **erheblicher** Zusatznutzen.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens in den Nutzenkategorien

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	
Median [95%-KI]: 20,1 Monate [16,6 ; n.e.]	Erheblich
Morbidität	
Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen	
Zeit bis zum Ansprechen Median [95%-KI]: 1,0 Monate [1,0 ; 1,8]	Erheblich
Zeit bis zum besten Ansprechen Median [95%-KI]: 1,9 Monate [1,0 ; 2,6]	
Krankheitsansprechen	
sCR: n=3 (2,0%); CR: n=2 (1,4%); VGPR: n=12 (8,1%); PR: n=29 (19,6%); MR: n=9 (6,1%) SD: n=68 (45,9%); PD: n=18 (12,2%); NE: n=7 (4,7%) ≥SD (ORR+MR+SD): n=123 (83,1%) CBR (ORR+MR): n=55 (37,2%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR): n=46 (31,1%) ≥VGPR: n=17 (11,5%) ≥CR (sCR+CR): n=5 (3,4%)	Erheblich
Dauer des Ansprechens	
Median [95%-KI]: 7,6 Monate [5,6 ; n.e.]	Erheblich
Progressionsfreies Überleben	
Median [95%-KI]: 4,0 Monate [3,0 ; 5,6]	Beträchtlich
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE	
n=146 (98,6%)	Keine Herabstufung
SUE	
n=46 (31,1%)	Erheblich
UE CTCAE-Grad 3/4	
n=81 (54,7%)	Erheblich
UE, die zum Therapieabbruch führten	
n=6 (4,1%)	Erheblich
UE, die zum Tod führten	
n=3 (2,0%)	Erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer)	
<u>Anämie</u> : n=26 (17,6%) <u>Infektionen und Infestationen</u> : n=14 (9,5) <u>Neutropenie</u> : n=15 (10,1%) <u>Thrombozytopenie</u> : n=21 (14,2%)	Erheblich
UE von besonderem Interesse	
<u>Infusionsbedingte Reaktionen</u> : n=76 (51,4%) <u>Infektionen und Infestationen</u> : n=81 (54,7%) <u>Bronchospasmen</u> : n=5 (3,4%)	Keine Herabstufung
<p>Für den indirekten Vergleich wurden zusätzlich die UE CTCAE-Grad 3/4, die bei der Alternativtherapie bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer, bei Daratumumab jedoch bei $< 5\%$ der Studienteilnehmer, auftreten, berücksichtigt: <u>Dyspnoe</u>: n=1 (0,7%), <u>Fatigue</u>: n=3 (2,0%), <u>Febrile Neutropenie</u>: n=0 (0%) , <u>Leukopenie</u>: n=4 (2,7%), <u>Pneumonie</u>: n=7 (4,7%), <u>Rückenschmerzen</u>: n=3 (2,0%), <u>Knochenschmerzen</u>: n=1 (0,7%).</p> <p>CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; MR: Minimal Response; n: Anzahl; n.e.: nicht erreicht; NE: Not Evaluable; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RR: Risk Ratio; sCR: stringent Complete Response; SD: Stable Disease; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response; vs.: versus</p>	

Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms sowie des therapeutischen Ziels der Behandlung, Verlängerung des Überlebens bei guter Verträglichkeit, als erheblich einzustufen. Das erreichte Gesamtüberleben von 20,1 Monaten ist eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Weitere gute Ergebnisse in den morbiditätsbezogenen patientenrelevanten Endpunkten wie Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen, Krankheitsansprechen, Dauer des Ansprechens sowie progressionsfreies Überleben stellen in diesem Ausmaß eine bisher durch verfügbare Therapieoptionen nicht erreichte große therapeutische Verbesserung dar. Die den Patienten belastenden und stark in seiner gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschränkenden Symptome des Multiplen Myeloms können für das zu bewertende Anwendungsgebiet gestoppt und die schwerwiegenden Nebenwirkungen bisheriger Therapieoptionen durch die Therapie mit Daratumumab als Monotherapie weitgehend vermieden werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Ursprungszelle dieser Erkrankung sind entartete Plasmazellen. Unbehandelt leben Myelom-Patienten im Mittel zehn bis 15 Monate. Unter Therapie und insbesondere mit „neuen Substanzen“ wie PI und IMiD hat sich die Prognose auf etwa sechs Jahre verbessert, jedoch versterben die allermeisten Myelom-Patienten an der Krankheit.

Daratumumab als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die Zielpopulation sind Patienten, die bereits einige Therapieregime mit mindestens zwei Substanzklassen, einem PI und einem IMiD, durchlaufen haben, ggf. auch in Kombination mit weiteren Arzneimitteln wie Dexamethason, Melphalan und Prednison, und erneut ein Rezidiv erleiden und auf bestehende Therapieoptionen refraktär sind. Die krankheits- oder therapieassoziierte Morbidität führt zu einer starken Einschränkung der geeigneten Therapiewahl bei mehrfach vorbehandelten Patienten.

Sinnvoll ist daher die Möglichkeit einer Therapie, die zum einen eine hohe Wirksamkeit auch bei bereits schwer vorbehandelten Patienten erzielt und zum anderen eine hohe Verträglichkeit aufweist. Dieses Ziel ist am ehesten mit einer effektiven und verträglichen Monotherapie wie Daratumumab erreichbar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das primäre Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms ist das Erreichen einer möglichst langen Überlebenszeit bei guter Verträglichkeit. Das Multiple Myelom ist mit jeder erfolgten Therapielinie schwieriger zu therapieren. Bereits erfolgte Vortherapien und individuelle krankheits- und therapieassoziierte Begleiterkrankungen beeinflussen stark die Auswahl der Therapieregime.

Grundsätzlich unterscheiden sich die Therapieoptionen je nach Aggressivität der Erkrankung und weiteren, insbesondere auch patientenbezogenen Faktoren, wie Alter, Vortherapien und Komorbiditäten. Nachdem über Jahrzehnte nur die klassische Chemotherapie und eine unzureichend wirksame und nebenwirkungsreiche Zytokintherapie zur Verfügung standen, haben sich zwei Wirkstoffklassen, PI und IMiD, mit heute mehreren Vertretern je Klasse, etabliert. Beide Substanzklassen sind in der Primärtherapie und in der Rezidivtherapie verfügbar. In der Rezidivsituation sind weiterhin der humanisierte monoklonale Antikörper Elotuzumab und der Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor Panobinostat zugelassen. Beide Substanzen sind auf einen Kombinationspartner angewiesen und haben keine therapeutisch relevante Aktivität als Einzelsubstanz. Unabhängig von den eingesetzten Therapieschemata kommen Myelom-Patienten in den späten Erkrankungsstadien in die Situation, dass keine weiteren tumorspezifischen Regime zur Verfügung stehen, da die Patienten bereits refraktär, die Einschränkungen aufgrund der Nebenwirkungen sehr hoch und die Knochenmarkreserven erschöpft sind.

Ein exemplarischer Krankheitsverlauf eines Myelom-Patienten wird schematisch in Abbildung 1-2 dargestellt.

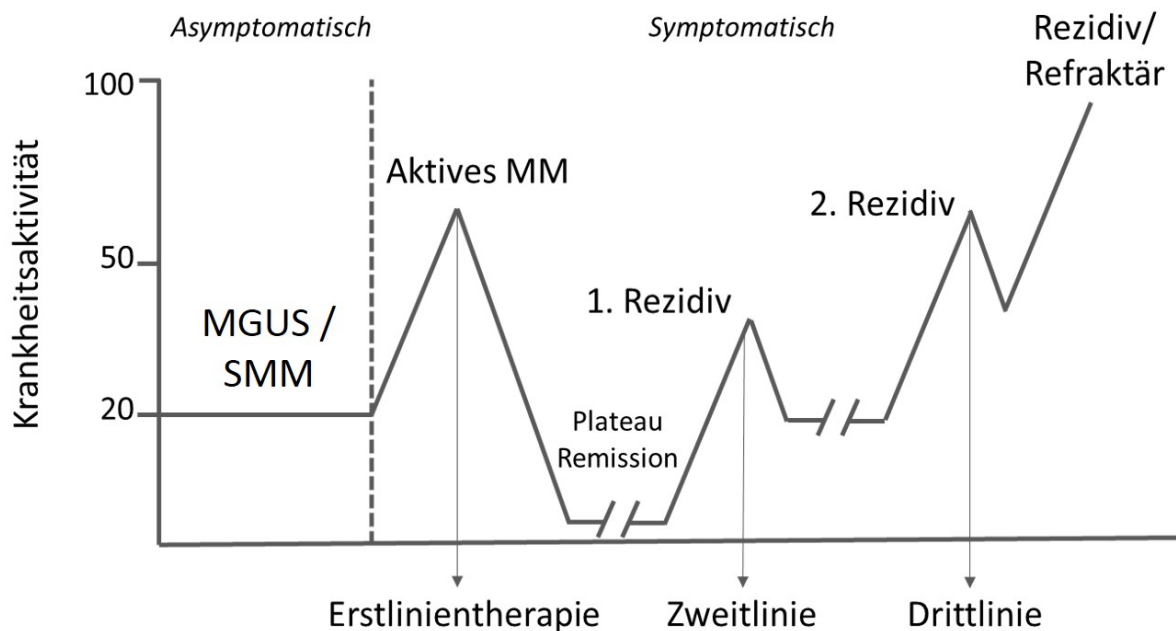


Abbildung 1-2: Schematischer Verlauf einer Myelom-Erkrankung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Patienten mit mehr als drei Therapielinien oder einer doppelten Refraktärität gegen einen PI und einen IMiD wiesen in einer Auswertung von US-Registerdaten ein medianes Gesamtüberleben von acht Monaten (239 Tagen) auf. Diese Daten zeigen den hohen medizinischen Bedarf dieser Patienten. Daratumumab weist als zielgerichteter monoklonaler humaner Antikörper ein sehr gutes und nebenwirkungsarmes Sicherheitsprofil auf. Die Behandlung mit einer Monotherapie entbehrt die Toxizität eines Kombinationspartners. Das mediane Gesamtüberleben von 20,1 Monaten ist im Vergleich zu der heute erwarteten Überlebensdauer von fünf bis neun Monaten Gesamtüberleben ein großer und bisher nicht erreichter Überlebensvorteil von bis zu über einem Jahr.

Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) hat Daratumumab am 16. November 2015 unter dem Handelsnamen Darzalex® in den USA zugelassen. Die FDA deklarierte Daratumumab bereits anhand vorläufiger Studiendaten als „Breakthrough Therapy“, da Daratumumab eine substantielle Verbesserung gegenüber bestehenden Therapieoptionen ermöglicht. Darüber hinaus erhielt Daratumumab ebenfalls von der FDA den Orphan Drug Status und wurde im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens geprüft. Die FDA sah in Daratumumab eine signifikante Verbesserung in Sicherheit oder Verträglichkeit bei ernstesten Erkrankungen. Auch die EMA (The Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) erteilte den Orphan Drug Status für Daratumumab (Gemeinschaftsregister). In den amerikanischen Leitlinien zur Therapie des Multiplen Myeloms wird Daratumumab in der Liste der bevorzugten Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten angeführt. Auf europäischer Ebene reichte Janssen den Antrag auf Zulassung von Daratumumab am 09. September 2015 bei der EMA ein, die Daratumumab ebenfalls im beschleunigten Zulassungsverfahren am 20. Mai 2016 zugelassen hat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	≥2.300
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erheblich	≥2.300
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	<p><u>Therapiekosten:</u> 99.784,93 € (Initialdosierung: +75.512,92 €)</p> <p>+</p> <p><u>Zusatzkosten:</u> 2.295,15 € 2.305,03 € (Initialdosierung: +1.765,50 € 1.773,10 €)</p> <p>=</p> <p><u>Gesamt:</u> 102.080,08 € 102.089,96 € (Initialdosierung: +77.278,42 € 77.286,02 €)</p>	<p><u>Therapiekosten:</u> 229.505.339,00 € (Initialdosierung: +173.679.716,00 €)</p> <p>+</p> <p><u>Zusatzkosten:</u> 5.278.845,00 € 5.301.569,00 € (Initialdosierung: +4.060.650,00 € 4.078.130,00 €)</p> <p>=</p> <p><u>Gesamt:</u> 234.784.184,00 € 234.806.908,00 € (Initialdosierung: +177.740.366,00 € 177.757.846,00 €)</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. € Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamt: 234.784.184,00 € 234.806.908,00 € (Initialdosierung: +177.740.366,00 € 177.757.846,00 €)
€ Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung			
A	Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	<u>Therapiekosten:</u> 99.784,93 € (Initialdosierung: +75.512,92 €) + <u>Zusatzkosten:</u> 2.295,15 € 2.305,03 € (Initialdosierung: +1.765,50 € 1.773,10 €) = <u>Gesamt:</u> 102.080,08 € 102.089,96 € (Initialdosierung: +77.278,42 € 77.286,02 €)	<u>Therapiekosten:</u> 229.505.339,00 € (Initialdosierung: +173.679.716,00 €) + <u>Zusatzkosten:</u> 5.278.845,00 € 5.301.569,00 € (Initialdosierung: +4.060.650,00 € 4.078.130,00 €) = <u>Gesamt:</u> 234.784.184,00 € 234.806.908,00 € (Initialdosierung: +177.740.366,00 € 177.757.846,00 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. € Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamt: 234.784.184,00 € 234.806.908,00 € (Initialdosierung: +177.740.366,00 € 177.757.846,00 €)
€ Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie - alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/-Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
-					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Janssen ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Gabe von Daratumumab zu berücksichtigen.

Daratumumab ist indiziert als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Behandlung ist durch medizinisches Fachpersonal durchzuführen unter Verfügbarkeit einer Wiederbelebungsausrüstung. Daratumumab ist kontraindiziert bei Wirkstoff- oder Bestandteilüberempfindlichkeiten. Darzalex[®] enthält Natrium; dies ist bei Patienten mit Natrium-armer Diät zu berücksichtigen. Die intravenöse Infusion erfolgt nach entsprechender Verdünnung mit 16 mg/kg KG Darzalex[®] gemäß Dosierungswochsenschema. Die Therapiefortführung erfolgt bis zur Krankheitsprogression.

Eine antivirale Herpes-Zoster-Prophylaxe ist zu erwägen. Gemäß populationspharmakokinetischer Analysen erfolgt keine Dosisanpassung bei Nieren- und leichten Leberfunktionsstörungen. Bei mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung sind keine Dosierungsempfehlungen möglich. Zur Risikominimierung infusionsbedingter Reaktionen sind entsprechende Medikationen prä- und post Infusionem vorzunehmen. Obstruktive Pulmonalerkrankungen bedürfen hier besonderer Berücksichtigung. Angaben der Fachinformation zu Infusionsgeschwindigkeiten sind zu beachten; einschließlich verträglichkeitsbedingter Anpassungen. Das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordert entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. Die Kenntnis des Interferenz-Phänomens (Daratumumab führt zu positivem indirekten Coombs-Test), deren Vermeidungsmöglichkeiten (DTT) und Beachtung notwendiger Kommunikationen an Blutbanken zu mit Daratumumab behandelten Patienten, um Verzögerungen der Blutproduktbereitstellung zu vermeiden. Vor der Therapie ist eine Typisierung/Screening empfohlen. Bei einer Notfalltransfusion ist ungekreuztes ABO/Rh(D)-kompatibles Erythrozytenkonzentrat zu geben. Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Ähnliche Elimination wie andere endogene IgG; somit hepatische/renale Metabolisierung wenig wahrscheinlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine zuverlässige Kontrazeptionmethode bei Frauen im gebärfähigem Alter bis zu drei Monate nach Therapieende wird empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab in die Muttermilch übertritt; daher sollte eine Nutzen-Risiko-basierte Entscheidung erfolgen. Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen vor; es ist kein spezifisches Antidot bekannt.