

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und
Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu
diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose*

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

Stand: 20.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
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.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	92

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93
Anhang 3-A : Suchstrategien – systematische Literaturrecherche	94
Anhang 3-B : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (systematische Literaturrecherche).....	96
Anhang: Referenzliste für Abschnitt systematische Literaturrecherche	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kardiale Stadieneinteilung.....	19
Tabelle 3-2: Renale Stadieneinteilung	19
Tabelle 3-3: Merkmale der eingeschlossenen Studien basierend auf einer systematischen Literaturrecherche	28
Tabelle 3-4: Fortschreibung der Prävalenzen bis zum Jahr 2021	29
Tabelle 3-5: Berechnung des durchschnittlichen Geschlechterverhältnisses der Prävalenz basierend auf publizierten Daten.....	30
Tabelle 3-6: Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2020 (Prävalenz)	30
Tabelle 3-7: Fortschreibung der publizierten Inzidenzen bis zum Jahr 2021	31
Tabelle 3-8: Berechnung des durchschnittlichen Geschlechterverhältnisses der Inzidenz basierend auf publizierten Inzidenzen.....	32
Tabelle 3-9: Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2020 (Inzidenz)	32
Tabelle 3-10: Prognose der Prävalenz der AL-Amyloidose bis zum Jahr 2026	33
Tabelle 3-11: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz der AL-Amyloidose bis zum Jahr 2026	35
Tabelle 3-12: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	37
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-14: Anteil der Personen in der GKV im Jahr 2020.....	42
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-16: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3	45
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	76
Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	76
Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	77
Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	77
Tabelle 3-29: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a	78
Tabelle 3-30: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	86
Tabelle 3-31: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	89
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation.....	41
Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3..	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA-Amyloidose	Serumprotein A-Amyloidose
Abs.	Absatz
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMDex	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Dexamethason
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
cTnI	cardiac troponin I
cTnT	cardiac troponin T
d. h.	das heißt
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DTT	Dithiothreitol
D-VCd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason
E420	Sorbitol
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EURD	European Union Reference Dates
etc.	et cetera
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GI	gastro-intestinal
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	hereditären Fructoseintoleranz
hsTnT	high-sensitivity cardiac troponin T
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
max.	maximal

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein
n	Anzahl
N	Anzahl
N	Normgröße
N/A	nicht verfügbar
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Post-authorisation efficacy study
Pd	Pomalidomid und Dexamethason
pg	Pikogramm
PASS	Post-Authorization Safety Study
PSUR	Periodic Safety Update Report
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
s.	siehe
s.c.	subkutan
sog.	so genannt
s. u.	siehe unten
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
TAB	Tabletten
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Abkürzung	Bedeutung
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VMP	Bortezomib+Melphalan+Prednison
VTd	Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

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.

Das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung lautet:

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.

Von der ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.“ (2).

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).

Am 27.07.2016 fand ein Beratungsgespräch für den Wirkstoff Daratumumab in dem Anwendungsgebiet:

Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose

beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2016-B-067). Als zVT wurde eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Die Geschäftsstelle erläutert zudem, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich auch eine autologe Stammzelltransplantation für geeignete Patienten in Betracht kommt (3).

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 08.10.2020 statt (Vorgangsnummern 2020-B-224 und 2020-B-229) (2). Ziel des Beratungsgesprächs war es, sich vor der Einreichung des vorliegenden Dossiers nach der aktuellen zVT für das zu bewertende Anwendungsgebiet zu erkundigen. Dort wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet

„Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-)Amyloidose“ festgelegt.

Wie in der Niederschrift des Beratungsgesprächs dargestellt, folgt der G-BA der Argumentation der Janssen-Cilag GmbH, dass von diesem Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit systemischer AL-Amyloidose umfasst sind. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Daratumumab bezieht sich explizit auf die systemische AL-Amyloidose. Die in der G-BA Beratung für die AL-Amyloidose festgelegte zVT ist somit kongruent mit der zVT für das zu bewertende Anwendungsgebiet „systemische AL-Amyloidose“.

Die zVT lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionschemotherapie erhalten.“ (2).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die angeführten Informationen sind der Fachinformation von Daratumumab und den jeweiligen Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2016-B-067, 2020-B-224 und 2020-B-229) entnommen (1-3).

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: Juli 2021. 2021.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-224 und 2020-B-229. Datum 08. Oktober 2020. 2020.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-067. Datum 27. Juli 2016. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die systemische Leichtketten-(AL-)Amyloidose

Die Bezeichnung Amyloidose beschreibt eine heterogene Gruppe von Proteinfaltungskrankheiten, die durch die Aggregation fehlgefalteter Proteine zu Amyloidfibrillen gekennzeichnet sind (1).

Das der pflanzlichen Stärke mikroskopisch ähnliche Aussehen dieser Ablagerungen führte im 19. Jahrhundert in Analogie zu dem lateinischen Wort für Stärke (Amylum) zu der Bezeichnung Amyloid (2). Die Nomenklatur der Amyloidosen richtet sich nach dem amyloidogenen Protein (3). Aktuell sind über 30 Proteine bekannt, die sich als extrazelluläre Amyloidfibrillen ablagern können, wobei zwischen einer systemischen (Produktion- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisierten (Produktion- und Ablagerungsort identisch) Erkrankung unterschieden wird (1, 4). Die häufigste Form der systemischen Amyloidose ist die Leichtketten-Amyloidose (im Folgenden AL-Amyloidose) (5, 6).

Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (7, 8). In 90 % der Patienten liegt ursächlich eine Plasmazeldyskrasie mit monoklonaler Gammopathie vor, nur etwa 10 % der Patienten entwickeln eine AL-Amyloidose im Rahmen eines Multiplen Myeloms oder eines B-Zell-Lymphoms (9, 10).

Ausgereifte Plasmazellen erfüllen physiologisch die wichtige Funktion des Immunsystems, Antikörper gegen Krankheitserreger und Fremdartigene zu produzieren. Bei der AL-Amyloidose produzieren veränderte Plasmazellen vermehrt Teile von Antikörpern, sogenannte leichte Immunglobulin-Ketten (11). Diese von den klonalen Plasmazellen gebildeten amyloidogenen leichten Ketten sind durch zwei Mechanismen schädlich für den Organismus:

Direkte Toxizität

Die amyloidogenen leichten Ketten können direkt das Herz in seiner Funktion schwächen; sie verursachen erhöhten zellulären oxidativen Stress im Herzmuskel, was die Fähigkeit des Herzmuskels sich zusammenzuziehen beeinträchtigt und daher eine Kardiotoxizität bewirkt (12-14).

Amyloidablagerungen

Durch eine Fehlfaltung der amyloidogenen freien leichten Ketten werden Teile der Eiweißstruktur der Ketten freigelegt, die normalerweise verborgen sind und zur Aggregation führen können (15). Die Wechselwirkung mit extrazellulären Faktoren wie Proteasen oder Komponenten der extrazellulären Matrix kann die Aggregation beeinflussen (3) und im Interstitium der Organe zu Amyloidablagerungen führen (16).

Diese Amyloidablagerungen können in allen Organen mit Ausnahme des zentralen Nervensystems auftreten (11) und verursachen eine fortschreitende Organfunktions-einschränkung bis hin zum Organversagen (17-20).

Klinisches Erscheinungsbild

Für jeden Patienten hängen die Symptome davon ab, welche Organe von den Amyloidablagerungen betroffen sind (21). Die Symptomatik der AL-Amyloidose ist daher äußerst heterogen (22). Die eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (23, 24).

Allgemeinsymptome

Die mit der AL-Amyloidose verbundenen Allgemeinsymptome sind oft unspezifisch und umfassen Müdigkeit, Wassereinlagerungen im Gewebe, Gewichtsverlust, Atemnot bei Belastung und niedrigen Blutdruck insbesondere beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen (25).

Auswirkungen auf die Organe

Herz

Die Manifestation im Herzen ist die häufigste Organbeteiligung der AL-Amyloidose und betrifft etwa 60 % bis 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (18). Das Ausmaß der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (18, 22).

Klinisch ist die Herzbeteiligung gekennzeichnet durch Symptome einer Herzinsuffizienz mit Atemnot bei Belastung und gegebenenfalls in Ruhe, Ödemen und Pleuraergüssen (26). Auch Herzrhythmusstörungen können auftreten und Schwindel, Synkopen oder einen plötzlichen Herztod verursachen. Durch die Amyloidablagerungen um die und in den kleinen Arteriolen des Herzens kann die Blutversorgung des Herzmuskels eingeschränkt werden und Angina pectoris oder einen Herzinfarkt auslösen (26).

Niere

Eine Nierenbeteiligung der AL-Amyloidose tritt bei ca. 50 % bis 70 % der Patienten auf (18). Die Manifestation verursacht häufig eine Proteinurie, d. h. einen Verlust von größeren Mengen an wichtigen Eiweißmolekülen über den Urin, bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (27). Das nephrotische Syndrom beschreibt einen Komplex aus Symptomen, die durch den Verlust von wichtigen Eiweißen verursacht werden. Hierzu gehören erniedrigte Eiweißspiegel im Blut, erhöhte Blutfette und Ansammlungen von Flüssigkeit im Gewebe. Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Wenn die AL-Amyloidose nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit fort (27). Zusammen mit der fortgeschrittenen kardialen Beteiligung ist die Nierenerkrankung im Endstadium die Haupttodesursache bei Patienten mit AL-Amyloidose (28, 29).

Weitere Organe

Neben den Amyloidablagerungen in den lebenswichtigen Organen Herz und Niere und den damit verbundenen Funktionseinschränkungen bis hin zum Endorganschaden wird die Lebensqualität auch durch weitere Manifestationen der Amyloidablagerungen stark eingeschränkt. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (18). Durch die Amyloidablagerungen in der Leber kann es zu einer Cholestase, d. h. einem Aufstau der Gallenflüssigkeit, und dem Absterben von Hepatozyten kommen. Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung, bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur reichen (30).

Ein symptomatischer Befall des Gastro-Intestinalen (GI) Trakts liegt bei etwa 10 % der Patienten mit AL-Amyloidose vor (31, 32). Die Symptome, die durch die Amyloidablagerungen im Verdauungssystem verursacht werden, sind oft unspezifisch und können auch durch andere Manifestationen der AL-Amyloidose verursacht sein. Symptome können Übelkeit, Durchfall oder Verstopfung, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder ein Gefühl der Fülle im Magen nach dem Verzehr kleiner Mengen umfassen. Die Symptome richten sich oft nach dem von den Amyloidablagerungen betroffenen Abschnitt des GI-Trakts (30).

Eine Beteiligung des peripheren Nervensystems im Rahmen einer systemischen AL-Amyloidose tritt bei etwa 17 % bis 35 % der Patienten auf (33, 34). Neben sensorischen Beeinträchtigungen ist auch das autonome Nervensystem durch Amyloidablagerungen betroffen (18). Zu Beginn der Manifestation überwiegen meist Symptome einer sensorischen Neuropathie der kleinen Nerven mit Taubheitsgefühl, Brennen, Stechen symmetrisch an den Füßen beginnend. In der Folge sind auch größere Nervenfasern betroffen, was sich durch die vermehrte Einschränkung der sensorischen Empfindungen und auch motorische Schwäche oder über Muskelschwäche bis hin zur Muskelatrophie ausdrückt (34).

Eine autonome, d. h. die vegetativen Nerven betreffende Neuropathie kann ebenfalls vorliegen. Hierbei ist das autonome Nervensystem betroffen, das den Blutdruck, die Herzfrequenz, die Darmmotilität, die erektile Funktion und andere Körperfunktionen steuert. Dadurch wird eine Vielzahl von Symptomen verursacht, darunter Übelkeit und Durchfall, Schwindel, Ohnmacht bei zu schnellem Aufstehen und Blasenentleerungsstörungen (34).

Bei ca. 15 % bis 30 % der Patienten bilden sich Amyloidablagerungen in der Haut und im Weichteilgewebe (1, 35). Die Vergrößerung der Zunge, Makroglossie genannt, wird als pathognomisches Zeichen für die AL-Amyloidose angesehen. Die Zunge ist typischerweise steif und bildet Zahnvertiefungen an den Rändern ab. Die Makroglossie tritt bei rund 10 % der AL-Amyloidose Patienten auf und kann die Lebensqualität sehr stark durch Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden und Schlafapnoe beeinträchtigen (18).

Diagnosestellung

Die AL-Amyloidose wird oft spät erkannt, in fast 40 % der Fälle wird die Erkrankung erst ein Jahr nach Beginn der Symptome diagnostiziert (36). Durch die späte Diagnosestellung liegt bei ca. 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein bereits fortgeschrittener, irreversibler Schaden der lebenswichtigen Organe vor. Diese Patienten mit einem bereits bei Diagnosestellung fortgeschrittenem Organschaden sterben innerhalb von 12 Monaten (37). Das Ausmaß der Herzbeteiligung hat hierbei den wichtigsten Einfluss auf das Überleben der Patienten (22).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (14, 38).

Die Diagnose einer Amyloidose kann nur histologisch durch den Nachweis von Amyloidablagerungen in Gewebebiopsien gestellt werden. Die Ablagerung von Amyloid wird unter Verwendung von Thioflavinfarbstoffen bestätigt, am häufigsten Kongorot. Bei der Lichtmikroskopie erscheinen rot gefärbte Amyloidablagerungen im Kongo rot oder lachsrosa. Als Bestätigungstest wird kreuzpolarisiertes Licht genutzt, wobei die Amyloidablagerungen apfelgrün erscheinen. Sobald Amyloidablagerungen in histologischen Abschnitten nachgewiesen wurden, muss der Amyloid-Subtyp bestimmt werden. Akzeptierte Methoden hierfür sind Immunohistochemie, Immunelektronenmikroskopie und -massenspektrometrie (39).

Stadieneinteilung

Bei der systemischen AL-Amyloidose ist die Herzbeteiligung die Hauptdeterminante für das Überleben und ein wichtiger Faktor für die Therapiewahl. Das Überleben hängt auch von dem Erreichen einer hämatologischen Remission ab, da die amyloidogenen freien Leichtketten direkt und als Amyloidablagerung eine Organfunktionsstörung verursachen. Wenn eine Behandlung der AL-Amyloidose nicht zeitnah und effektiv wirkungsvoll ist, schreiten die Organfunktionsstörungen voran und führen schließlich zum Tod (21).

Kardiale Stadieneinteilung

Da die Schwere der Herzbeteiligung die Morbidität und Mortalität von AL-Amyloidose Patienten stark beeinflusst, ist das Überleben der Patienten in den verschiedenen Stadien äußerst heterogen (40). Der negative prognostische Wert der kardialen Biomarker Troponin und N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), der die Herzmuskelschädigung und Volumenbelastung des Herzens widerspiegelt, ist durch verschiedene Studien validiert und findet Eingang in die europäische Modifikation der kardialen Stadieneinteilung gemäß Mayo (40):

Tabelle 3-1: Kardiale Stadieneinteilung

Staging System	Parameter und Grenzwerte	Stadien	Überleben (Monate)
Europäische Modifikation von Mayo Clinic 2004 (41)	Für NT-proBNP: NT-proBNP >332 ng/l; für Troponin: hsTnT >54 pg/ml oder cTnT >0,035 µg/l oder cTnI >0,1 µg/l.	I: Kein Grenzwert überschritten	130
		II: Ein Grenzwert überschritten	54
		IIIa: Beide Grenzwerte überschritten, NT-proBNP <8,500 ng/l	24
		IIIb: Beide Grenzwerte überschritten, NT-proBNP >8,500 ng/l	4

Abkürzungen: µg: Mikrogramm; cTnI: cardiac troponin I; cTnT: cardiac troponin T; hsTnT: high-sensitivity cardiac troponin T; l: Liter; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide; pg: Pikogramm.

Renale Stadieneinteilung

Das Stadium der Nierenbeteiligung wird durch die Einschränkung des pro Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren filtrierten Volumens (glomeruläre Filtrationsrate, GFR) und der Menge der (pathologischen) Eiweißausscheidung im Urin abgebildet (Proteinurie).

Tabelle 3-2: Renale Stadieneinteilung

Staging System	Parameter und Grenzwerte	Stadien	Risiko Dialysepflichtigkeit innerhalb 2 Jahren
Palladini et al. 2014 (42) Palladini et al. 2016 (22)	eGFR <50 ml/min per 1.73 m ² Proteinurie >5g/24h	I: Kein Grenzwert überschritten	0-3%
		II: Ein Grenzwert überschritten	11-25%
		III: Beide Grenzwerte überschritten	60-73%

Abkürzungen: eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; h: Stunde; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter.

Therapieziele

Die kausale Behandlung der AL-Amyloidose besteht in der Reduktion der Amyloid-bildenden Leichtketten (9). Die schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloiden Leichtketten und die dadurch resultierende Verhinderung neuer Ablagerungen ist mit der besten Aussicht auf eine Organfunktionsverbesserung und drauf folgend einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (21). Das Organansprechen folgt dabei meist erst Monate nach der hämatologischen Remission (9). Da die eingeschränkte Organfunktion mit einer großen Symptomlast und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann, ist die Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ebenfalls ein wichtiges Therapieziel (23, 24).

Therapiert werden gemäß Onkopedia Leitlinie AL-Amyloidose-Patienten mit symptomatischem Organbefall (9). Die Therapieauswahl erfolgt patientenindividuell (9, 21). Ziel ist die Gabe der schnellst wirksamen und effektivsten Therapie, die der Patient mit den einhergehenden Nebenwirkungen noch vertragen kann (21).

Zielpopulation

Die für dieses Dossier zu betrachtende Zielpopulation umfasst erwachsene neu diagnostizierte Patienten mit systemischer AL-Amyloidose (43).

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.

Therapieoptionen

Zur Behandlung der systemischen AL-Amyloidose ist keine medikamentöse Therapie zugelassen. Da es sich bei der systemischen AL-Amyloidose wie beim Multiplen Myelom um Plasmazelldyskrasien handelt, orientiert sich die Therapie an der des Multiplen Myeloms (19).

In der ersten Therapielinie kommen Chemotherapien inklusive neuerer Substanzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms sowie die Hochdosismelphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zum Einsatz. 75 % bis 90 % der Patienten werden mit einer Chemotherapie ggf. in Kombination mit neueren Substanzen behandelt, nur 10 % bis 25 % der Patienten kommen für eine Hochdosismelphalantherapie mit ASZT in Frage (9, 19, 44).

Es ist im Rahmen der Therapieentscheidung zu prüfen, ob der Patient für die myeloablative, nebenwirkungsreiche Hochdosismelphalantherapie und die ASZT geeignet ist. Für die Entscheidung sind generell das Alter des Patienten, sein Allgemeinzustand und der Organstatus heranzuziehen. Die Entscheidungskriterien für die ASZT-Eignung variieren in der Literatur und den Zentren jedoch in einigen Parametern (19). Die Mehrzahl der Patienten ist wegen einer fortgeschrittenen Herzbeteiligung oder eines schlechten Allgemeinzustandes nicht für diese Therapie geeignet (9, 19, 44, 45).

Die 75 % bis 90 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, unterscheiden sich hinsichtlich Allgemeinzustand und der Art und Schwere der Organbeteiligung (9, 46). Abhängig von diesen Faktoren kommen gemäß Onkopedia Leitlinie Bortezomib-haltige Kombinationstherapien oder Melphalan/ Dexamethason oder eine Lenalidomid- oder Daratumumab-haltige Kombinationstherapie in Frage (9). Klassische Bortezomib-haltige Kombinationstherapien sind Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason (BMDex) und Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd) (9, 19). VCd ist für alle Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eine Standardtherapie, wenn Allgemeinzustand und Organfunktionen es erlauben und sofern keine absoluten Kontraindikationen gegen einen der Wirkstoffe vorliegen.

Wenn ursprünglich ASZT-ungeeignete Patienten auf eine konventionelle Chemotherapie ansprechen, können einige Kontraindikationen einer ASZT reversibel sein (9, 46). In diesem Fall ist eine ASZT als Zweitlinientherapie möglich, wenn zuvor keine stammzelltoxische Melphalantherapie als Teil einer Erstlinientherapie gegeben wurde, z. B. als Kombination Melphalan/ Dexamethason oder Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason (9, 19).

Bei Patienten, bei denen die Reversibilität der Kontraindikationen möglich erscheint, sollte eine stammzellen-erhaltende Erstlinientherapie verabreicht werden (46).

In der Regel erhalten die Patienten vor der Hochdosismelphalantherapie und der ASZT eine Induktionschemotherapie (9). Als Induktionschemotherapie werden die Kombinationen Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd) oder Bortezomib/ Dexamethason empfohlen (9). Bei Patienten, die z. B. einen Plasmazellanteil im Knochenmark $\leq 10\%$ haben, kann auf die Induktionschemotherapie verzichtet werden (9). Die sofortige Hochdosismelphalantherapie mit ASZT ohne vorherige Induktionstherapie (kurz „induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT“) ist kein Therapiestandard (47) und ihr Einsatz Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte. Bei Patienten, die z. B. einen Plasmazellanteil im Knochenmark $\leq 10\%$ haben, und ggf. weitere Voraussetzungen erfüllen, die eine niedrige Krankheitslast widerspiegeln, kann auf die Induktionschemotherapie verzichtet werden (9). Aktuell wird allerdings diskutiert, dass eine Induktion auch bei diesen Patienten sinnvoll sein könnte (21, 48-50), denn die Induktionschemotherapie senkt die Anzahl der toxischen freien Leichtketten bereits vor der ASZT und kann damit zu einer Verbesserung der Outcomes führen (48).

Therapeutischer Bedarf

Die Patienten mit AL-Amyloidose haben einen hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen, die Lebensqualität verbessernden, verträglichen Therapie, da zur Behandlung der AL-Amyloidose bisher keine medikamentöse Therapie zugelassen ist.

Sowohl bei der AL-Amyloidose als auch beim Multiplen Myelom sind die abnormen Plasmazellen die Ursache der Erkrankung. Daher werden die Behandlungsregime zur Therapie des Multiplen Myeloms in modifizierter Form auch in der AL-Amyloidose eingesetzt (9). Für die Patienten ist der Zugang zu einer Therapie für die AL-Amyloidose bisher durch die Notwendigkeit eines Einzelfallantrags bei der Krankenkasse erschwert, was in Anbetracht der Dringlichkeit des Therapiebeginns bei manchen Patienten ein Problem im Hinblick auf die Vermeidung irreversibler Organschäden darstellen kann (44).

Die Erkrankung AL-Amyloidose ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft unheilbar und potentiell tödlich (51). Durch den off-label Einsatz der Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms wurden im vergangenen Jahrzehnt Fortschritte im Gesamtüberleben der AL-Amyloidose-Patienten erreicht: das 4-Jahres-Überleben der Patienten, die keine ASZT erhalten, konnte von ehemals 16 % im Zeitraum 2000 bis 2004 auf 38 % im Zeitraum 2010 bis 2014 erhöht werden (52). Aufgrund der weiterhin schlechten Prognose werden wirksame und auch zugelassene Therapieansätze benötigt.

Die medikamentösen Therapien sollten eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten bewirken, denn diese führt zu einer *Verbesserung der Organfunktion* und später zu einer *Verlängerung des Gesamtüberlebens* (9, 53). Da die eingeschränkte Organfunktion mit einer großen Symptomlast und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann, ist die *Verbesserung der Symptome* und der *Lebensqualität* ebenfalls ein wichtiges Therapieziel (23, 24, 50).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Daratumumab bindet als humaner monoklonaler Antikörper spezifisch an CD38, das als transmembranöses Oberflächenprotein auf den klonalen Plasmazellen der AL-Amyloidose exprimiert wird. Durch sechs unterschiedliche Wirkweisen führt die Bindung von Daratumumab dazu, dass diese klonalen Plasmazellen angegriffen werden und die klonale Plasmazelle eradiziert wird (54), was zu einer Reduktion der amyloid-bildenden Leichtketten führt. Somit steht mit Daratumumab erstmals eine kausale und zugelassene Therapie für die Behandlung der AL-Amyloidose zur Verfügung.

Verbesserung der Organfunktion als Voraussetzung für eine Verlängerung der Lebenserwartung

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist in der Indikation AL-Amyloidose die Folge einer Verbesserung der Organfunktion, welche durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten erreicht wird (53). Die Verbesserung der kardialen Funktion ist dabei von besonderer Bedeutung, da ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Organschäden am größten ist (18, 22). Der Zusammenhang zwischen kardialem Ansprechen und dem Gesamtüberleben konnte in mehreren Studien mit AL-Amyloidose-Patienten belegt werden (55). Mit einem renalen Ansprechen geht zudem eine Verzögerung der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit einher (42).

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ANDROMEDA zeigen, dass die zusätzliche Gabe von Daratumumab zur Kombination Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd) zu einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich der Normalisierung der toxischen Leichtketten führt.

Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA durch die Hinzunahme von Daratumumab eine Verbesserung des kardialen und renalen Ansprechens und eine Verringerung des Risikos einer renalen Progression.

Verbesserung der Symptomatik

Die Verbesserung der kardialen Funktion durch die Hinzunahme von Daratumumab zeigt sich nicht nur wie oben dargestellt, im Organansprechen, sondern auch in einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung der *Dyspnoe*. Dies wird durch die Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala erhobenen *Gesundheitszustandes* bei einer Hinzunahme von Daratumumab bestätigt. Zudem führt die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu einer Verzögerung der Verschlechterung eines *Kribbelns an Händen und Füßen*.

Verbesserung der Lebensqualität

Die Hinzunahme von Daratumumab in der Studie ANDROMEDA führt einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* und der *Emotionalen Funktion*. Diese Verbesserungen in der Lebensqualität spiegeln die oben beschriebenen Vorteile in der Organfunktion und der Symptomatik wider.

Verträglichkeit der Therapie

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und VCd wird bestätigt.

Gesamtschau

Daratumumab deckt den hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, schnell wirksamen und verträglichen Therapie und verbessert das Wohlbefinden der Patienten:

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu der Kombination VCd führt zu konsistenten Vorteilen sowohl in der Verbesserung der Organfunktion als auch der patientenberichteten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, ohne klinisch relevante zusätzliche Nebenwirkungen.

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.

Das folgende Kapitel stellt, gemäß des Anwendungsgebietes des vorliegenden Dossiers, die Inzidenz und Prävalenz der systemischen AL-Amyloidose bei erwachsenen Patienten in Deutschland dar.

3.2.3.1 Vorbetrachtung der Datenquellen

Die systemische AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (7, 8). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (14, 38). Bisher existieren für Deutschland keine validen epidemiologischen Kennzahlen zur AL-Amyloidose (19). Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die AL-Amyloidose, anders als beispielsweise das Multiple Myelom, nicht zu den onkologischen Erkrankungen gezählt wird und daher in den entsprechenden deutschen Krebsregistern nicht erfasst wird. Ein Register für das Spektrum der Amyloidosen befindet sich aktuell noch im Aufbau (9). Deutsche Experten schätzen, dass in Deutschland etwa 800 Personen pro Jahr neu an einer AL-Amyloidose erkranken (56). Diese Zahl wird im Folgenden nicht herangezogen, da unklar ist, auf welcher Basis die Schätzung erfolgte. Im Folgenden werden verschiedene Ansätze zur Schätzung der Patientenzahlen geprüft.

Analyse von Krankenkassendaten

Eine erste mögliche Herangehensweise an eine Krankenkassendatenanalyse stellt eine Auswertung der dokumentierten internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10)-Kodierungen dar. In der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM) werden die Amyloidosen in der Klasse der Stoffwechselerkrankungen unter der Ziffer E85 verschlüsselt. Die Subkategorien dieser sind wie folgt definiert (57):

- E85.0: Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose
- E85.1: Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose
- E85.2: Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet
- E85.3: Sekundäre systemische Amyloidose
- E85.4: Organbegrenzte Amyloidose
- E85.8: Sonstige Amyloidose
- E85.9: Amyloidose, nicht näher bezeichnet

Anhand der im ICD-10-GM vorhandenen oben gezeigten Subkategorien lässt sich die AL-Amyloidose nicht trennscharf definieren, da ihre Kategorisierung nicht den aktuellen Stand der medizinischen Klassifizierung abbildet (58). Heutzutage richtet sich die Bezeichnung der Amyloidosen nach dem jeweils beteiligten Protein – beispielsweise die freien Leichtketten (AL-Amyloidose), Serumprotein A (AA-Amyloidose) oder Transthyretin (ATTR-Amyloidose) (1, 3). Eine Herleitung der Patientenzahlen auf der Basis des ICD-10-Codes allein ist daher nicht möglich.

Im nächsten Schritt wäre grundsätzlich eine Näherung an die AL-Amyloidose über eine Kombination aus den obengenannten ICD-10-GM Kodierungen und den begleitend kodierten Therapien denkbar. Die Therapieinitiierung ist grundsätzlich im ambulanten oder stationären Setting möglich. Die Betrachtung der Kodierungen im stationären Sektor zeigt, dass von den laut Leitlinie (9) relevanten Therapieoptionen nur Bortezomib und Lenalidomid gesonderte Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes zugewiesen sind (59). Somit sind die kodierten Therapien anhand der deutschen Abrechnungsdaten nicht eindeutig der AL-Amyloidose zuzuordnen, da beide Substanzen auch in anderen Indikationen zugelassen sind. Mit diesem Ansatz ist eine valide Schätzung der Patientenzahlen auf Basis von deutschen Krankenkassendaten daher nicht möglich.

In der Literatur ist eine weitere Herangehensweise zur Identifizierung der AL-Amyloidose Patienten aus den ICD-10 Kodierungen beschrieben (60). Unter der Annahme, dass bei 10 % der AL-Amyloidose Patienten bei Diagnose ein ko-existierendes Multiples Myelom vorliegt, rechnen die Autoren diejenigen Patienten, bei denen sowohl eine Kodierung der ICD-10-Codes E85.3, E85.4, E85.8 und E85.9 als auch ein inzidentales Multiples Myelom kodiert ist, anhand des Anteils von 10 % auf alle AL-Amyloidose Patienten hoch. Von einer Übertragung dieses Vorgehens auf die entsprechenden, in den deutschen Krankenkassendaten kodierten, ICD-10-GM Kodierungen wird seitens der Janssen-Cilag GmbH abgesehen. Begründet ist dies durch zwei Faktoren: Erstens wurde die Validität des Ansatzes von Hemminki et al. (60) in der Literatur bisher nicht diskutiert. Zudem ist unklar, ob das Verfahren auf die Datengrundlage der deutschen Krankenkassendaten übertragbar ist, zumal aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der oben diskutierten Unschärfe der ICD-Codes Fehlkodierungen nicht auszuschließen sind.

Somit liegen weder Daten aus offiziellen Datenbanken oder Registern noch aus den Datensätzen der Krankenkassen vor, die für eine valide Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose in Deutschland geeignet wären. Zur Beantwortung der Fragestellung nach einer Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der erwachsenen Patienten mit AL-Amyloidose in Deutschland wird daher eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.3.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Die Methodik der systematischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 3.2.6 dokumentiert. Um die Aktualität der Daten zu gewährleisten, wurden Studien, deren letzte Erhebung vor 2010 stattfand, ausgeschlossen. Zudem wurde die Suche im Screening geographisch auf Europa, die USA und Kanada eingegrenzt. Dies ist damit begründet, dass in diesen Regionen am ehesten eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Hauptkriterien im Kontext der Fragestellung sind dabei die Alters- und Bevölkerungsstruktur. Da die AL-Amyloidose eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist, wird angenommen, dass die demographischen Strukturen die Inzidenz und Prävalenz pro 1 Million Einwohner erheblich beeinflussen können.

Es wurden insgesamt 578 Referenzen auf ihre Relevanz für die obengenannte Fragestellung geprüft. Daraus konnten insgesamt fünf Publikationen zur Berechnung der Inzidenz und zwei Publikationen zur Berechnung der Prävalenz der AL-Amyloidose identifiziert werden. Davon stammen zwei Veröffentlichungen aus den USA und drei aus Europa (Niederlande, Frankreich, Italien). Das Screening wurde in beiden Stufen (Titel-/Abstract- und Volltextscreening) unabhängig von zwei Reviewern durchgeführt.

Im Folgenden wird die Methodik der selektierten Studien kurz zusammengefasst.

Die Autoren **Brink und Minnema** (61) analysieren Daten von insgesamt 205 Patienten, die zwischen 2017 und 2018 neu mit AL-Amyloidose diagnostiziert wurden. Die Daten wurden in einem populations-basierten Register erhoben, das in das Niederländische Krebsregister eingebettet ist. Es liegen keine Informationen zu einer Standardisierung nach Alter und/oder Geschlecht vor.

Mohty et al. (62) berichten die Prävalenz und Inzidenz der AL-Amyloidose in der französischen Region Limousin, wo sich das nationale Referenzzentrum für AL-Amyloidose befindet. Basierend auf einer umfassenden Datenbank zur AL-Amyloidose für diese Region sowie weiteren Recherchen in regionalen Laboren und Abteilungen der Pathologie identifizieren die Autoren zwischen 2012 und 2016 retrospektiv 46 neue Patienten. Die Prävalenz wurde anhand aller noch lebenden Patienten im Jahr 2016 bestimmt. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz sind nicht alters- und geschlechtsstandardisiert (rohe Rate).

Ein ähnliches Vorgehen verfolgen **Kyle et al.** (63) für Olmsted County in den USA. Zur Bestimmung der Inzidenz zwischen 1990 und 2015 untersuchten sie eine elektronische Datenbank zu Disproteïnämien nach verschiedenen Formen der Amyloidose. Für die dort identifizierten Patienten wurden die Krankenakten aus dem Rochester Epidemiology Project betrachtet und zusätzlich alle verfügbaren Sterbeurkunden und Autopsieberichte mit einer Erwähnung von Amyloidose aus Olmsted County herangezogen. Es wurden ausschließlich Personen betrachtet, die zum Zeitpunkt ihrer Diagnose mindestens ein Jahr in Olmsted County gelebt hatten. Auf diese Weise konnten 35 Patienten mit bestätigter AL-Amyloidose identifiziert werden. Die Angaben zur Inzidenz sind alters- und geschlechtsstandardisiert auf die US-Population von 2010.

Zampieri et al. (64) untersuchen retrospektiv die Daten von 138 AL-Amyloidose Patienten, die zwischen 2005 und 2020 an der Careggi Universitätsklinik, dem einzigen regionalen Amyloidose Referenzzentrum in der Metropolregion Florenz, diagnostiziert und in einer Datenbank erfasst wurden. Es wurden ausschließlich Daten von Einwohnern der Metropolregion Florenz (ca. 1 Million Einwohner) berücksichtigt. Es liegen keine Informationen zu einer Standardisierung vor.

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz analysieren **Quock et al.** (38) anhand der Datenbank von Truven MarketScan Commercial (ca. 65 Millionen Individuen) und der Medicare Supplement Datenbank (ca. 5,3 Millionen Individuen) die Abrechnungsdaten US-amerikanischer Versicherter zwischen 2007 und 2015. Die Autoren kombinieren dabei die ICD-10-Codes E85.4, E85.8 und E85.9 mit leitliniengerechten Therapien der AL-Amyloidose. Es wurden 2207 inzidente und 7591 prävalente Patienten identifiziert. Die Prävalenz wurde jeweils zum 30.06. jedes Jahres berechnet als die Anzahl der AL-Patienten geteilt durch die Anzahl der erwachsenen Versicherten. Die Inzidenz wurde berechnet als die Anzahl der Versicherten, die vor ihrer Diagnose ein Jahr diagnosefrei und beobachtbar waren, geteilt durch die Anzahl der erwachsenen Versicherten, die zwischen dem 01.06. des Vorjahres und dem 30. Juni des laufenden Jahres beobachtbar waren. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz liegen alters- und geschlechtsstandardisiert auf die US-Population von 2010 vor.

Die Tabelle 3-3 fasst die wichtigsten Studiendaten zusammen. Wurden in einer Publikation die Inzidenzen für jedes betrachtete Jahr berichtet, wurde der Durchschnitt herangezogen. Bei der Angabe der Prävalenz wurde der aktuelle verfügbare Wert in die Analyse einbezogen. Dies ist damit begründet, dass die Inzidenz über alle Studien und Perioden hinweg relativ konsistent geblieben ist und lediglich leicht steigt, beziehungsweise jährlich schwankt (38, 63, 64). Somit werden durch Verwendung des Durchschnitts Ausreißer in der Analyse vermieden. Für die Prävalenz wurde jedoch in mehreren Studien ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen beobachtet, da Patienten durch bessere Behandlungsoptionen länger überleben und insgesamt das Bewusstsein für die Erkrankung steigt (5, 38, 65). Es wird demnach erwartet, dass die aktuelleren Werte eine validere Schätzung ermöglichen.

Die Angaben bilden jeweils die Inzidenz und Prävalenz pro 1 Million Einwohner pro Jahr ab.

Tabelle 3-3: Merkmale der eingeschlossenen Studien basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Quelle	Region	Inzidenz	Prävalenz	Bezugsjahr/Periode	N
Brink, Minnema (2020) (61)	Niederlande	6,00	N/A	2017 - 2018	205
Mohty et al. (2018) (62)	Limousin, Frankreich	12,50	58	Inzidenz: 01/2012 – 12/2016 Prävalenz: 2016	46
Kyle et al. (2019) (63)	Olmsted County, Minnesota (USA)	12,00	N/A	Inzidenz: 01/1990 – 12/2015	35
Quock et al. (2018) (38)	USA	12,98a	50,1	Inzidenz: 2007 – 2015 Prävalenz: 2015	Inzidenz: 2.207 Prävalenz: 7.591
Zampieri et al. (2021) (64)	Florenz, Italien	9,00	N/A	01/2005 – 09/2020	138

a: Der Wert 12,98 stellt den Durchschnitt aus acht Jahren dar (eigene Berechnung). Dabei lag der niedrigste Wert bei 10,8 (2010) und der höchste bei 15,2 (2013). Der Inzidenzwert ist über die Jahre nicht signifikant gestiegen (durchschnittliche Steigerungsrate 3,1 %).

Abkürzungen: N: Anzahl; N/A: nicht verfügbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).

3.2.3.3 Prävalenz der AL-Amyloidose

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, liegen zur Abschätzung der Prävalenz innerhalb eines Jahres nur Daten aus den Publikationen von Quock et al. (USA) (38) und Mohty et al. (Frankreich) (62) vor. Quock et al. berichten eine Prävalenz von 50,1 Patienten pro 1 Million Einwohner pro Jahr im Jahr 2015 (38). Mohty et al. geben für das Jahr 2016 eine Prävalenz von 58 pro 1 Million Einwohner pro Jahr an (62).

Die Datenlage basierend auf der systematischen Literaturrecherche birgt insgesamt große Unsicherheit. Die Literatur-basierten Werte sind jedoch trotz unterschiedlicher Methodik und Basispopulation konsistent und stellen die aktuell beste mögliche Annäherung an die tatsächliche Prävalenz in Deutschland dar. Es gibt zudem keine Hinweise darauf, dass die Fallzahlen in Frankreich oder den USA erheblich von Deutschland abweichen (z. B. aufgrund der Altersstruktur oder Versorgungsstrukturen). Die Berechnung der Prävalenz wird daher auf dieser Basis fortgeführt.

Quock et al. errechnen zusätzlich eine jährliche Steigerungsrate der Prävalenz von 11,9 % (38). Diese wird im Folgenden für die Fortschreibung der Daten zur Prävalenz bis zum Jahr 2020 angewendet. Genaue Angaben zur Steigerungsrate liegen aus anderen Veröffentlichungen nicht vor. Da jedoch, wie bereits ausgeführt, allgemein eine steigende Prävalenz der AL-Amyloidose beobachtet wird, wird die Steigerungsrate als plausibel erachtet. Die Fortschreibung der Prävalenzen erfolgt an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber bis in das Jahr 2021. Die folgend im Text präsentierten Werte beziehen sich auf das Jahr 2020, weil für das Jahr 2020 die neusten gesicherten Daten zum Bevölkerungsstand in Deutschland vorliegen. Die Patientenzahlen für 2021 sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Unter der Annahme einer Steigerungsrate von 11,9 % ergibt sich damit für das Jahr 2020 eine durchschnittliche Prävalenz von 89,42 AL-Amyloidose Patienten pro 1 Million Einwohner (Spanne: 87,90 - 90,94) in Deutschland (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Fortschreibung der Prävalenzen bis zum Jahr 2021

Jahr	2015	2016 ^a	2017 ^a	2018 ^a	2019 ^a	2020 ^a	2021 ^a
Quock (2018)/Untere Grenze (38)	50,10 ^b	56,06	62,73	70,20	78,55	87,90	98,36
Mohty (2018)/Obere Grenze (62)	-	58,00 ^c	64,90	72,63	81,27	90,94	101,76
Prävalenz (Durchschnitt)	-	57,03	63,82	71,41	79,91	89,42	100,06

a: Gemäß Quock et al. (38) wird eine jährliche Steigerungsrate von 11,9 % angenommen.
b: Adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die Population der USA von 2010. Publizierter Wert für 2015 und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre (Untergrenze), gilt pro 1 Million Einwohner pro Jahr.
c: Keine Adjustierung bekannt. Publizierter Wert für 2016 und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre (Obergrenze), gilt pro 1 Million Einwohner pro Jahr.
Abkürzungen: USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).

Übertragen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies durchschnittlich 7.439 prävalenten Patienten (Spanne: 7.312 - 7.565) im Jahr 2020.

Prävalenz der AL-Amyloidose nach Geschlecht

Da die AL-Amyloidose bei Männern etwas häufiger vorkommt als bei Frauen, wird im Folgenden gemäß der Vorgabe das Verhältnis zwischen den Geschlechtern und die entsprechenden Patientenzahlen dargestellt.

Quock et al. berichten neben der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auch eine geschlechtsspezifische Prävalenz, die lediglich nach Alter und nicht nach Geschlecht adjustiert ist (38). Um Inkonsistenzen zwischen den Patientenzahlen zu vermeiden, wurde das Verhältnis zwischen der Prävalenz in der männlichen Bevölkerung und der Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung anhand der Daten von Quock et al. (38) berechnet (Tabelle 3-5) und auf die zuvor genannten Patientenzahlen im Jahr 2020 übertragen.

Tabelle 3-5: Berechnung des durchschnittlichen Geschlechterverhältnisses der Prävalenz basierend auf publizierten Daten

Prävalenz in der Literatur (pro 1 Millionen Einwohner)		Verhältnis	Publikation
weiblich	männlich		
44,20	56,5	1 : 1,278	Quock, 2018 (38)
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).			

Es ergibt sich ein Verhältnis von 1 : 1,278 von Frauen zu Männern. Der errechnete Wert ist mit anderweitig publizierten Verhältnissen der Geschlechter bei AL-Amyloidose-Patienten vergleichbar (5, 60). Das ermittelte Verhältnis ist zudem konsistent mit einer Analyse von 783 neu diagnostizierten Patienten am Amyloidose Zentrum in Heidelberg, in der 60 % der Patienten männlichen Geschlechts waren (40), weshalb von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann. Die daraus resultierenden Patientenzahlen nach Geschlecht sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2020 (Prävalenz)

	Berechnung		Frauen	Männer
Durchschnitt	$1x + 1,278x = 7.439$	$2,278x = 7.439$	$x = 3.266$	$7.439 - 3.266 = 4.173$
Untere Grenze	$1x + 1,278x = 7.312$	$2,278x = 7.312$	$x = 3.210$	$7.312 - 3.210 = 4.102$
Obere Grenze	$1x + 1,278x = 7.565$	$2,278x = 7.565$	$x = 3.321$	$7.565 - 3.321 = 4.244$
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).				

Übertragen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies durchschnittlich 3.266 prävalenten Patientinnen (Spanne: 3.210 - 3.321) sowie 4.173 prävalenten Patienten (Spanne: 4.102 - 4.244) im Jahr 2020.

3.2.3.4 Inzidenz der AL-Amyloidose

Zur Berechnung der 1-Jahres-Inzidenz liegen, wie in Tabelle 3-3 dargestellt, Daten aus insgesamt fünf Publikationen vor. Wurden im Zeitverlauf unterschiedliche Inzidenzen berichtet, wird für den Zweck der vorliegenden Analyse der Durchschnitt dargestellt, da insgesamt von einer geringen Steigerungsrate ausgegangen wird (38, 63, 64) und die Werte zum Teil jährliche Schwankungen aufweisen (38, 64). Die Schätzung ist daher als konservativ zu betrachten. Insgesamt ergibt sich aus der Literatur, trotz Unterschieden in der Methodik und Region der Datenerhebung, ein relativ konstantes Bild über die 1-Jahres-Inzidenz. Die etwas niedrigere Inzidenz in den Niederlanden könnte darauf zurückzuführen sein, dass das zugrundeliegende Register zum Zeitpunkt der Datenerhebung erst ca. zwei Jahre im Aufbau war (61). Auch bei der Inzidenz gibt es keinen Hinweis darauf, dass die 1-Jahres-Inzidenz in Deutschland in erheblichem Maße von den Inzidenzen in den USA und dem restlichen Europa abweichen könnten (z. B. aufgrund der Altersstruktur oder Versorgungsstrukturen). Die Daten werden daher als hinreichend übertragbar erachtet.

Analog zur Prävalenz errechnen Quock et al. für die Inzidenz eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % (38). Diese wird im Folgenden, wo nötig, für die Fortschreibung der Literaturbasierten Inzidenzen bis zum Jahr 2021 angewendet. Genaue Angaben zur Steigerungsrate liegen aus anderen Veröffentlichungen nicht vor. Im Hinblick auf die bereits genannten Annahmen zur Steigerung der Inzidenz sowie die voraussichtliche demographische Entwicklung der deutschen Bevölkerung (67) (das mediane Alter bei Diagnose einer AL-Amyloidose liegt bei 65 Jahren (14)) ist eine Steigerungsrate der Inzidenz von 3,1 % plausibel. Die Fortschreibung der Inzidenzen erfolgt an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber bis in das Jahr 2021. Die folgend im Text präsentierten Werte beziehen sich auf das Jahr 2020, weil für das Jahr 2020 die neusten gesicherten Daten zum Bevölkerungsstand in Deutschland vorliegen. Die Patientenzahlen für 2021 sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Folglich ergibt sich für das Jahr 2020 eine durchschnittliche Inzidenz von 11,72 AL-Amyloidose Patienten pro 1 Million Einwohner (Spanne: 6,38 - 15,2) in Deutschland (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Fortschreibung der publizierten Inzidenzen bis zum Jahr 2021

Jahr	2015	2016 ^a	2017 ^a	2018 ^a	2019 ^a	2020 ^a	2021 ^a
Inzidenz Brink (2020) (61)	-	-	-	6,00 ^b	6,19	6,38	6,58
Inzidenz Mohty (2018) (62)	-	12,50 ^c	12,89	13,29	13,70	14,12	14,56
Inzidenz Quock (2018) (38)	12,98 ^d	13,38	13,80	14,22	14,67	15,12	15,59
Inzidenz Zampieri (2021) (64)	-	-	-	-	-	9,00 ^e	9,28
Inzidenz Kyle (2019) (63)	12 ^f	12,37	12,76	13,15	13,56	13,98	14,41
Durchschnitt	-	-	-	-	-	11,72	12,08
Untere Grenze	-	-	-	-	-	6,38	6,58
Obere Grenze	-	-	-	-	-	15,12	15,59

a: Gemäß Quock et al. (38) wird eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % angenommen, alle Werte gelten pro 1 Million Einwohner pro Jahr.
b: Keine Adjustierung bekannt, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre.
c: Rohe Inzidenzrate (keine Adjustierung), publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre.
d: Adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die Population der USA von 2010, Durchschnitt der Inzidenzen der Jahre 2008 – 2015 (eigene Berechnung) und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre.
e: Keine Adjustierung bekannt, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre.
f: Adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die Population der USA von 2010, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre.
Abkürzung: USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).

Übertragen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies durchschnittlich 975 inzidenten Patienten (Spanne: 531 - 1.258) im Jahr 2020.

1-Jahres-Inzidenz der AL-Amyloidose nach Geschlecht

Zur Berechnung der Inzidenz nach Geschlecht wurde analog zur Prävalenz vorgegangen. Für die Inzidenz liegen geschlechtsspezifische Daten aus den Publikationen von Quock et al. (38) und Kyle et al. (63) vor, die jeweils nach Alter, nicht aber nach Geschlecht adjustiert ist. Um Inkonsistenzen zwischen den Patientenzahlen zu vermeiden, wurde das Verhältnis zwischen der Inzidenz in der männlichen Bevölkerung und der Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung in der jeweiligen Publikation berechnet und daraus der Durchschnitt gebildet (Tabelle 3-8). Die nachfolgenden Berechnungen für die Patientenzahlen im Jahr 2020 basieren auf diesem Mittelwert.

Tabelle 3-8: Berechnung des durchschnittlichen Geschlechterverhältnisses der Inzidenz basierend auf publizierten Inzidenzen

Inzidenzen in der Literatur (pro 1.000.000 Einwohner)		Verhältnis	Publikation
weiblich	männlich		
9,00	15,00	1 : 1,667	Kyle, 2019 (63)
11,29	14,77	1 : 1,308	Quock, 2018 (38)
Mittelwert:		1 : 1,488	
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).			

Es ergibt sich ein durchschnittliches Verhältnis von 1 : 1,488 von Frauen zu Männern. Der errechnete Wert ist mit dem publizierten Verhältnis vergleichbar (5, 60). Das ermittelte Verhältnis ist zudem konsistent mit einer Analyse von 783 neu diagnostizierten Patienten am Amyloidose Zentrum in Heidelberg, in der 60 % der Patienten männlichen Geschlechts waren (40), weshalb von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann. Die daraus resultierenden Patientenzahlen nach Geschlecht sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2020 (Inzidenz)

	Berechnung		Frauen	Männer
Durchschnitt	$1x + 1,488x = 975$	$2,488x = 975$	$x = 392$	$975 - 392 = 583$
Untere Grenze	$1x + 1,488x = 531$	$2,488x = 531$	$x = 213$	$531 - 213 = 318$
Obere Grenze	$1x + 1,488x = 1.258$	$2,488x = 1.258$	$x = 506$	$1.258 - 506 = 752$
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).				

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

3.2.3.5 Prognose der Prävalenz der AL-Amyloidose bis 2026

Die Prognose der jährlichen Prävalenz der AL-Amyloidose ist aus den gleichen Gründen, die in Abschnitt 3.2.3.3 beschrieben sind, mit großer Unsicherheit behaftet. Hinzu kommt die Unsicherheit, ob die von Quock et al. (38) errechnete Steigerungsrate von 11,9 % auch über die nächsten fünf Jahre eine gute Näherung darstellt. Dafür sprechen die demographische Entwicklung und eine höhere Lebenserwartung durch verbesserte Therapieoptionen (5, 67). Zudem wird die für 2021 errechnete Prävalenz von ca. 100 Patienten pro 1 Million Einwohner (Tabelle 3-10) gestützt von dem Report des Orphanet zur Inzidenz und Prävalenz seltener Erkrankungen von 2021. Dieser berichtet eine Prävalenz von 10 pro 100.000 Einwohner in Europa. Der Report wurde nicht direkt in die Analyse einbezogen, da die Quellen nicht gänzlich überprüfbar sind (68). Auf der anderen Seite stehen die Schwere, Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung, die eine frühe Diagnose und ausreichende Therapie häufig erschweren (9). Unter Abwägung dieser Faktoren wird die Wahrscheinlichkeit für eine Steigerung der Prävalenz in den nächsten Jahren grundsätzlich als hoch angesehen. Da die von Quock et al. (38) errechnete Steigerungsrate von 11,9 % die einzige verfügbare Quantifizierung darstellt, wird diese auch für die 5-Jahres-Prognose angewendet.

In Tabelle 3-10 ist die Prognose der Prävalenz der AL-Amyloidose in der Gesamtbevölkerung und nach Geschlecht bis ins Jahr 2026 dargestellt. Dazu wurde die im Abschnitt 3.2.3.3 beschriebene Methodik zur Berechnung der Patientenzahlen in der Gesamtbevölkerung und nach Geschlecht fortgeführt. Berücksichtigt wurde dabei die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung in Deutschland auf Basis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Fertilität, Lebenserwartung und Wanderung (sog. G2-L2-W2) (67, 69).

Tabelle 3-10: Prognose der Prävalenz der AL-Amyloidose bis zum Jahr 2026

Prognose der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung						
Jahr	2021 ^a	2022 ^a	2023 ^a	2024 ^a	2025 ^a	2026 ^a
Bevölkerung ^b	83.495.000	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000
Prävalenz (Durchschnitt) ^c	100,06	111,97	125,29	140,20	156,88	175,55
Prävalenz (Untergrenze) ^c	98,36	110,06	123,16	137,82	154,22	172,57
Prävalenz (Obergrenze) ^c	101,76	113,87	127,42	142,58	159,55	178,54
Prävalente Patienten (Durchschnitt)	8.355	9.359	10.481	11.732	13.127	14.682

Prognose der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung						
Jahr	2021^a	2022^a	2023^a	2024^a	2025^a	2026^a
Prävalente Patienten (Untergrenze)	8.213	9.200	10.303	11.533	12.904	14.432
Prävalente Patienten (Obergrenze)	8.496	9.518	10.659	11.932	13.350	14.931
Prognose der Prävalenz nach Geschlecht^d						
Männer						
Prävalente Patienten (Durchschnitt)	4.688	5.250	5.880	6.582	7.364	8.237
Prävalente Patienten (Untergrenze)	4.608	5.161	5.780	6.470	7.239	8.096
Prävalente Patienten (Obergrenze)	4.766	5.340	5.980	6.694	7.489	8.376
Frauen						
Prävalente Patienten (Durchschnitt)	3.667	4.109	4.601	5.150	5.763	6.445
Prävalente Patienten (Untergrenze)	3.605	4.039	4.523	5.063	5.665	6.336
Prävalente Patienten (Obergrenze)	3.730	4.178	4.679	5.238	5.861	6.555
a: Gemäß Quock et al. (38) wird eine jährliche Steigerungsrate von 11,9 % angenommen.						
b: Basierend auf der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (69).						
c: Fortschreibung der Berechnungen aus Tabelle 3-4, alle Werte gelten pro 1 Million Einwohner pro Jahr.						
d: Basierend auf dem in Tabelle 3-5 berechneten Verhältnis und der in Tabelle 3-6 dargestellten Formel (66).						
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).						

Daraus ergibt sich für das Jahr 2026 eine Prognose von durchschnittlich 14.682 prävalenten Patienten mit AL-Amyloidose (Spanne: 14.432 - 14.931). Bei einem Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten von 1 : 1,278 (s. Abschnitt 3.2.3.4) würde dies durchschnittlich 8.237 männlichen Patienten (Spanne: 8.096 - 8.376) und 6.445 weiblichen Patienten (Spanne: 6.336 - 6.555) entsprechen.

3.2.3.6 Prognose der Inzidenz der AL-Amyloidose bis 2026

Die Prognose der Inzidenz birgt in erster Linie Unsicherheiten, was die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angeht. Innerhalb der identifizierten Studien sind die ermittelten Inzidenzen methodisch und regional übergreifend weitestgehend vergleichbar und das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist sowohl zwischen den Studien, als auch mit weiterer Literatur, auch aus dem deutschen Kontext, konsistent (5, 40, 60). Folglich ist eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Ermangelung an Daten zwar nicht ausgeschlossen, eine erhebliche Über- oder Unterschätzung der inzidenten Patienten ist jedoch unwahrscheinlich.

Wie bereits beschrieben, greifen drei Studien die voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz der AL-Amyloidose auf. Quock et al. (38) und Kyle et al. (63) beschreiben eine leicht steigende Inzidenz, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Zampieri et al. (64) können keinen Trend in der Inzidenz feststellen. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3.4 beschrieben, wird die Steigerungsrate von Quock et al. mit 3,1 % quantifiziert (38). Diese Rate wird für den Zweck der 5-Jahres-Prognose als plausibel erachtet, da aufgrund des demographischen Wandels ein ansteigender Trend in der Inzidenz wahrscheinlich ist.

In Tabelle 3-11 ist die Prognose der Inzidenz der AL-Amyloidose in der Gesamtbevölkerung und nach Geschlecht bis ins Jahr 2026 dargestellt. Dazu wurde die im Abschnitt 3.2.3.4 beschriebene Methodik zur Berechnung der Patientenzahlen in der Gesamtbevölkerung und nach Geschlecht fortgeführt. Berücksichtigt wurde dabei die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung in Deutschland auf Basis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Fertilität, Lebenserwartung und Wanderung (sog. G2-L2-W2) (67, 69).

Tabelle 3-11: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz der AL-Amyloidose bis zum Jahr 2026

Prognose der Inzidenz in der Gesamtbevölkerung						
Jahr	2021 ^a	2022 ^a	2023 ^a	2024 ^a	2025 ^a	2026 ^a
Bevölkerung ^b	83.495.000	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000
Inzidenz (Durchschnitt) ^c	12,08	12,46	12,84	13,24	13,65	14,08
Inzidenz (Untergrenze) ^c	6,58	6,78	6,99	7,21	7,43	7,66
Inzidenz (Obergrenze) ^c	15,59	16,07	16,57	17,08	17,61	18,16
Inzidente Patienten (Durchschnitt)	1.009	1.041	1.074	1.108	1.142	1.177
Inzidente Patienten (Untergrenze)	549	567	585	603	622	641
Inzidente Patienten (Obergrenze)	1.302	1.344	1.386	1.430	1.474	1.519

Prognose der Inzidenz nach Geschlecht^d						
Männer						
Inzidente Patienten (Durchschnitt)	603	622	642	663	683	704
Inzidente Patienten (Untergrenze)	328	339	350	361	372	384
Inzidente Patienten (Obergrenze)	779	804	829	855	882	99
Frauen						
Inzidente Patienten (Durchschnitt)	406	419	432	445	459	473
Inzidente Patienten (Untergrenze)	221	228	235	242	250	257
Inzidente Patienten (Obergrenze)	523	540	557	575	592	610
a: Gemäß Quock et al. (38) wird eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % angenommen. b: Basierend auf der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (69). c: Fortschreibung der Berechnungen aus Tabelle 3-7, alle Werte gelten pro 1 Million Einwohner pro Jahr. d: Basierend auf dem in Tabelle 3-8 berechneten Verhältnis und der in Tabelle 3-9 dargestellten Formel (66). Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).						

Daraus ergibt sich für das Jahr 2026 eine Prognose von durchschnittlich 1.177 inzidenten Patienten mit AL-Amyloidose (Spanne: 641 - 1.519). Bei einem Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten von 1 : 1,488 (s. Abschnitt 3.2.3.4) würde dies durchschnittlich 704 männlichen Patienten (Spanne: 384 - 909) und 473 weiblichen Patienten (Spanne: 257 - 610) entsprechen.

3.2.3.7 Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen der Prävalenz und der Inzidenz

Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz und damit auch der Prognosen bis zum Jahr 2026 sind mit Unsicherheiten behaftet. Eine Übersicht über die Unsicherheiten ist in der Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Prävalenz	<p>Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich</p> <p>Es konnten nur zwei Publikationen identifiziert werden, die eine Prävalenz der AL-Amyloidose berichten</p> <p>Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Prävalenz vor</p> <p>Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet</p> <p>Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar</p> <p>Die jährliche Steigerungsrate basiert auf den Berechnungen einer einzelnen Publikation</p> <p>Überschätzung des Durchschnitts und der Untergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. (38) möglich</p> <p>Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (38)</p>
1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich</p> <p>Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Inzidenz vor</p> <p>Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar</p> <p>Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet</p> <p>Überschätzung des Durchschnitts und der Obergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. (38) möglich</p> <p>Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (38)</p>
Prävalenzberechnung bis zum Jahr 2026	<p>Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich</p> <p>Die 5-Jahres-Prognose basiert auf den Ausgangswerten von zwei Publikationen</p> <p>Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Prävalenz vor</p> <p>Eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet. Die Übertragbarkeit auf die nächsten 5 Jahre kann nicht überprüft werden</p> <p>Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar</p> <p>Überschätzung des Durchschnitts und der Untergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. (38) möglich</p>

	Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (38)
Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2026	<p>Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich</p> <p>Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Inzidenz vor</p> <p>Eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet. Die Übertragbarkeit auf die nächsten 5 Jahre kann nicht überprüft werden</p> <p>Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar</p> <p>Überschätzung des Durchschnitts und der Obergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. (38) möglich</p> <p>Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (38)</p>
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose.	

Bei dem in diesem Dossier betrachteten Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-)Amyloidose handelt es sich um neu diagnostizierte Patienten. Daher basieren alle Berechnungen zur Zielpopulation für dieses Anwendungsgebiet auf der in diesem Abschnitt dargelegten Herleitung der 1-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2020.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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 ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.	494 bis 1.171	435 bis 1.032 ^a
<p>a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 73,3 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2020 (70) und einer Gesamtbevölkerung von 83,2 Millionen im Jahr 2020 (71) 88,1 %.</p> <p>Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66).</p>		

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Übersicht über die Berechnungsschritte

Für die Zielpopulation liegt analog zur Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose auch keine Datenquelle vor, die die Anzahl der Patienten quantifiziert. Daher ist es nur möglich, sich über eine Schätzung der Populationsgröße zu nähern. Für eine Abschätzung erfolgt die Berechnung in mehreren Schritten, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergeben. Die einzelnen Schritte können der Abbildung 3-1 entnommen werden.

Das in diesem Dossier zu bewertende Anwendungsgebiet von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

Da es sich bei der Population für das betrachtete Anwendungsgebiet um neu diagnostizierte Patienten handelt, wird die Zielpopulation von der Inzidenz ausgehend abgeleitet. Die herangezogenen Datenquellen sind in Tabelle 3-3 zusammenfassend dargestellt.

Bei den nachfolgenden Berechnungen wurden die Faktoren „Alter“ und „Therapiebedürftigkeit“ nicht gesondert adressiert. Dies soll im Folgenden erläutert werden:

Alter

Grundsätzlich umfasst das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers erwachsene Patienten mit systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose. Die AL-Amyloidose ist in der Regel eine Erkrankung des Alters mit einem Medianalter bei Diagnose von 65 Jahren (14). Der Anteil an Patienten, die ihre Diagnose unter 50 Jahren erhalten, wird in der Übersichtsarbeit von Desport et al. mit unter 10 % beziffert (14). In den Studien von Kyle et al. und Zampieri et al. war der Anteil der unter 50-Jährigen mit ca. 3 % sogar noch geringer (63, 64). In einer breiter angelegten Analyse aus dem Vereinigten Königreich, die epidemiologische Daten von insgesamt 11.006 Amyloidose-Patienten (darunter 6008 AL-Amyloidose-Patienten) von 1987 bis 2019 betrachtet, war kein AL-Amyloidose-Patient unter 18 Jahre alt (Spanne 26 - 96 Jahre) (5). In der deutschen Studie von Dittrich et al. mit 783 AL-Amyloidose-Patienten am Zentrum in Heidelberg bestätigt sich dieses Bild auch für den deutschen Kontext (Spanne des Alters bei Diagnose: 35 - 83 Jahre) (40). Für das Auftreten der AL-Amyloidose bei Minderjährigen liegen keine Erkenntnisse vor.

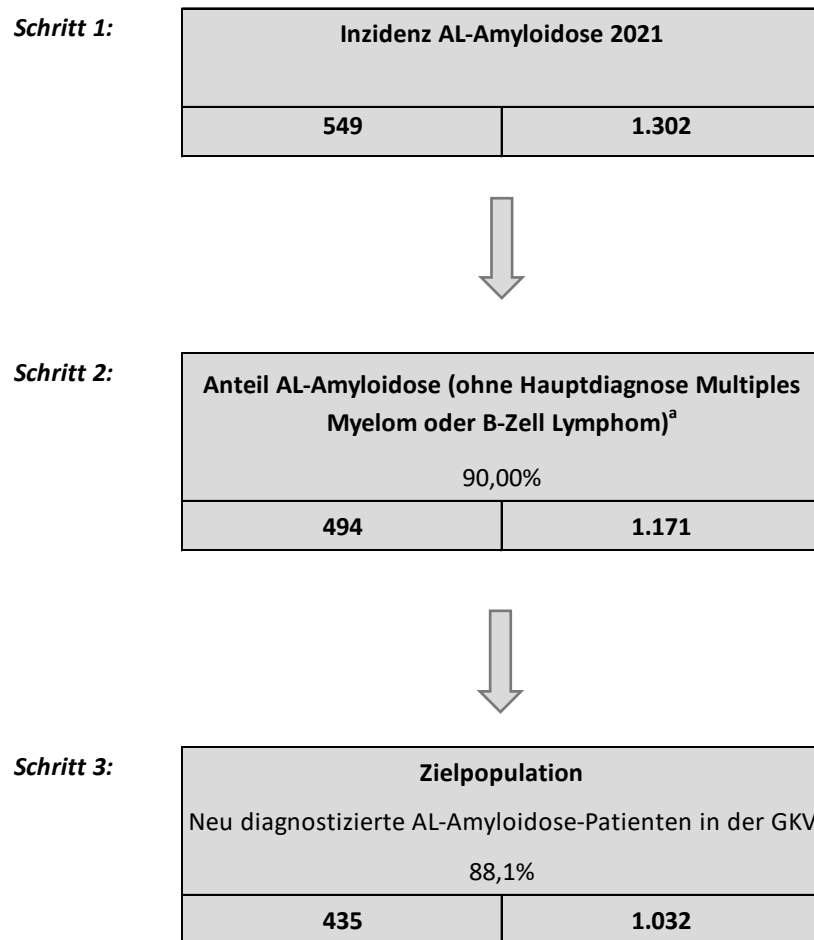
Die Publikation, aus der die Obergrenze in Schritt 1 (s. Abbildung 3-1) hergeleitet wurde, adressiert das Alter der Patienten, indem nur Patienten über 18 Jahren eingeschlossen wurden (38). Auch in der Publikation von Brink und Minnema, aus der die Untergrenze hergeleitet wurde, wurden keine minderjährigen Patienten erfasst (61). Für die Berechnung der Zielpopulation kann entsprechend sicher davon ausgegangen werden, dass keine Patienten unter 18 Jahren berücksichtigt wurden.

Therapiebedürftigkeit

Die Indikation zur Therapie einer AL-Amyloidose ist ab dem Befall eines Organs gegeben (9, 72). In einer Studie von McCausland et al. unter 341 AL-Amyloidose-Patienten, war bei allen Studienteilnehmern bei Diagnosestellung bereits mindestens ein Organ befallen (73). Zudem sind zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits fortgeschrittene Organschäden vorhanden (1). Eine zügige Therapieinitiierung wird daher für fast alle neu diagnostizierten Patienten empfohlen (72, 74). Seltener kommt es vor, dass die AL-Amyloidose ein Zufallsbefund, vor allem bei Patienten mit bestehender monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Smouldering Multiple Myeloma (SMM), ist. In diesen Fällen würde der Patient, ohne Hinweis auf einen Organbefall, zunächst weiter beobachtet werden, ohne Einleitung einer Therapie. In der Literatur wird dieser Fall als selten beschrieben, eine genaue Quantifizierung konnte nicht ermittelt werden (72, 74, 75).

Aus den Daten von Brink und Minnema (61) geht hervor, dass alle eingeschlossenen Patienten mindestens ein befallenes Organ hatten und damit formal als therapiebedürftig gelten. Lediglich bei 1 % der Patienten ist die Anzahl der involvierten Organe unbekannt. Dies wird als vernachlässigbar erachtet. Die Analyse von Quock et al. (38) beruht auf den abgerechneten Therapien, wodurch ausschließlich Patienten unter Therapie berücksichtigt werden konnten. Somit liegt zwingend eine Therapiebedürftigkeit vor. Die Therapiebedürftigkeit wird in der Berechnung der Zielpopulation daher nicht gesondert berücksichtigt.

Abbildung 3-1 stellt die Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation dar.



Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Janssen-Cilag GmbH Berechnungen 2021 (66)

Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation

Schritt 1

Die Basis bildet die in Tabelle 3-11 dargestellte Spanne der 1-Jahres-Inzidenz für die AL-Amyloidose im Jahr 2021, die aus der Fortschreibung der Literatur-basierten 1-Jahres-Inzidenzen unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 3,1 % resultiert. Daraus ergibt sich für die Zahl der AL-Amyloidose Patienten eine Spanne von 549 bis 1.302 Patienten im Jahr 2021.

Schritt 2

Im zweiten Schritt werden jene Patienten aus der Zielpopulation herausgerechnet, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose gleichzeitig ein symptomatisches Multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom vorliegt. Patienten mit B-Zell-Lymphom werden nicht für die AL-Amyloidose, sondern für ihre zugrunde liegende Erkrankung behandelt und sind daher nicht Teil der Zielpopulation (76). Bei Patienten mit einem ko-existierenden symptomatischen Multiplen Myelom ist es nicht möglich trennscharf zu argumentieren, ob die Behandlung primär für die AL-Amyloidose oder das Multiple Myelom erfolgt. Es wird an dieser Stelle ein konservativer Ansatz für die Berechnung der Zielpopulation gewählt, indem diese Patientengruppe aus der Zielpopulation herausgerechnet wird. Ausdrücklich davon ausgenommen und daher nicht aus der Zielpopulation herausgerechnet, sind Patienten mit zugrunde liegender monoklonaler Gammopathie oder SMM. Diese sind für sich genommen in der Regel nicht therapiebedürftig (77, 78). Die Patienten werden dementsprechend für ihre AL-Amyloidose behandelt und sind Teil der Zielpopulation.

Aus den beiden, der berechneten Spanne zugrundeliegenden Studien geht nicht hervor, ob darin Patienten mit symptomatischem Multiplen Myelom oder B-Zell-Lymphom ausgeschlossen waren, weshalb der Rechenschritt als notwendig erachtet wird. Die deutsche Onkopedia Leitlinie beziffert den Anteil dieser Patienten mit 10 % der AL-Amyloidosen, die entsprechend in die Berechnung eingeflossen sind (9).

Aus dem Berechnungsschritt ergibt sich eine Spanne von 494 bis 1.171 AL-Amyloidose Patienten.

Schritt 3

Im letzten Schritt muss die in Schritt 2 erhaltene Zielpopulation für den Anteil der Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 83,2 Millionen (Stand 30.09.2020) (71) und 73,3 Millionen Personen in der GKV (70) ergibt sich ein Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,1 % (Tabelle 3-14:).

Tabelle 3-14: Anteil der Personen in der GKV im Jahr 2020

	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	83.190.556
Personen in der GKV insgesamt ^b	73.274.000
Anteil Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung (%)	88,1%
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (71).	
b: basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (70).	
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Unter Berücksichtigung dieses prozentualen Anteils ergibt sich für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-)Amyloidose eine Spanne für die Zielpopulation in der GKV von 435 bis 1.032.

Die einzelnen Schritte zur Berechnung sind aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheiten behaftet, welchen auch durch die Darstellung einer Spanne nicht vollumfänglich Rechnung getragen werden kann. So kann der tatsächliche Anteil von Patienten mit zugrunde liegendem Multiplen Myelom oder B-Zell-Lymphom, in den zur Berechnung der Spanne herangezogenen Studien, nicht genau beziffert werden und muss daher anhand weiterführender Literatur approximiert werden. Zudem liegen den Berechnungen eine Vielzahl unterschiedlicher Datenquellen mit teils unterschiedlicher Methodik zugrunde. Aus Deutschland konnten keine Daten zu Patientenzahlen identifiziert werden. Nichtsdestotrotz lässt sich eine gute Konsistenz hinsichtlich der Trends in Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose zwischen den identifizierten Studien feststellen. Den Unsicherheiten wurde so weit wie möglich Rechnung getragen und, wo durchführbar, Verbindungen zum deutschen Versorgungsgeschehen hergestellt. Diese weisen insgesamt eine gute Konsistenz mit der internationalen Literatur auf.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	435 bis 1.032 ^a
<p>a: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Der Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, kann nicht quantifiziert werden.</p> <p>Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VCd: Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Patienten im Anwendungsgebiet, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, ergibt sich auf Basis der Auswertungen der Studie ANDROMEDA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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 bewertende Erkrankung und die Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 zu charakterisieren und den therapeutischen Bedarf zu beschreiben, werden für die Informationsbeschaffung sowohl Leitlinien, Therapieempfehlungen als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Beantwortung der Fragestellung nach der Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose in der deutschen Bevölkerung wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 11.05.2021). Ergänzend werden zur inhaltlichen Einordnung Leitlinien, Therapieempfehlungen als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Die Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland basiert auf den Daten des Statistischen Bundesamtes.

Durchführung der systematischen bibliographischen Literaturrecherche

Für die Recherche wurden die Datenbanken MEDLINE, Embase und die Cochrane Database of Systematic Reviews nach relevanten Treffern durchsucht. Dabei wurde die Suchstrategie des Orphanet angewendet (68), die zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision geeignet ist (79). Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Um die Aktualität der Daten zu gewährleisten, wurde die Suche zudem auf Publikationen eingeschränkt, die nicht vor 2010 veröffentlicht wurden (Anhang 3-A).

Dabei wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angesetzt:

Tabelle 3-16: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	(Erwachsene) Patienten mit AL-Amyloidose	A1: Patienten mit einem anderen Typ der Amyloidose oder nur Erwähnung von Subpopulationen (zum Beispiel, kardial oder renal)	Konsistenz mit dem Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers
Regionen	Europa, USA oder Kanada	A2: Andere Länder, deren Kontext sich stark von Deutschland unterscheidet	Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerungsstruktur /Versorgungsrealität
Endpunkte	Epidemiologische Daten zur Bewertung von Prävalenz Inzidenz	A3: Keine Daten, die zur Bewertung von Prävalenz und Inzidenz herangezogen werden können	Auswahl der Dimensionen gemäß Dossievorlage
Studiendesign	Populationsbasierte Studien, Analysen von Sekundärdaten, Registerbasierte Studien	A4: Literaturbasierte Hochrechnungen und Literaturreviews	Nachvollziehbarkeit der Methodik zur Erhebung und Analyse der Daten
Aktualität der Daten	Letzter Beobachtungszeitpunkt liegt nicht vor 2010	A5: Letzter Beobachtungszeitpunkt weiter zurück als 2010 zurück	Gewährleistung der Aktualität der Daten

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp	Publikationen oder Berichte, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A6: Publikation oder Bericht ohne ausreichende Information zur Erhebung, Fallbericht	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Publikationssprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7: Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).			

Die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien ist wie folgt begründet:

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst (erwachsene) Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose. Da die Zielpopulation in diesem Dossier nicht auf eine bestimmte Organmanifestation (Herz, Niere etc.) der AL-Amyloidose eingeschränkt ist, werden Studien, die ausschließlich solche Subpopulationen untersuchen ausgeschlossen.

Regionen

Die Suche wurde im Screening geographisch auf Europa, die USA und Kanada eingegrenzt. Dies ist einerseits damit begründet, dass in diesen Regionen am Ehesten eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Hauptkriterien im Kontext der Fragestellung sind dabei die Alters- und Bevölkerungsstruktur. Da die AL-Amyloidose eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist, wird angenommen, dass die demographischen Strukturen die Inzidenz und Prävalenz pro 1 Million Einwohner erheblich beeinflussen können.

Endpunkte

Um der Fragestellung der Dossievorlage in Abschnitt 3.2.3 zu folgen, wurden Studien eingeschlossen, die epidemiologische Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz der AL-Amyloidose berichten.

Studiendesign

Es werden epidemiologische Studien berücksichtigt, deren Design auf die Erhebung und/oder Auswertung von Primärdaten ausgerichtet ist. Dazu zählen populationsbasierte Studien, registerbasierte Studien oder Analysen von Sekundärdaten (beispielsweise Abrechnungs- oder Versicherungsdaten). Ausgeschlossen werden alle Arten von Literaturreviews und -recherchen, da diese keine Primärdaten analysieren und gegenüber der hier durchgeführten systematischen Literaturrecherche kein Mehrwert erwartet wird. Hochrechnungen, die rein auf Daten aus der Literatur basieren werden aus dem gleichen Grund nicht berücksichtigt.

Aktualität der Daten

Zusätzlich zu der Einschränkung der Suche auf Publikationen, die ab 2010 veröffentlicht wurden, wurde im Screening ein weiteres Kriterium zur Gewährleistung der Aktualität der Daten angesetzt. Studien, die Daten bis 2010 erhoben haben, wurden im Screening ausgeschlossen. Somit wäre beispielsweise eine Studie, deren Daten zwischen 2000 und 2009 erhoben wurden, ausgeschlossen worden. Eine Erhebung zwischen 2000 und 2015 wäre eingeschlossen worden.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen. Darunter fallen auch Kongressabstracts oder Poster, deren methodisches Vorgehen hinreichend einschätzbar ist. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation sowie Reviewartikel und Fallberichte.

Publikationssprache

Um eine adäquate Bewertung der Publikationen zu gewährleisten, werden ausschließlich Publikationen in den Sprachen Deutsch oder Englisch berücksichtigt.

Selektion der relevanten Studien

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 3-16 auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool (Tabelle 3-3) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Ergebnis der systematischen bibliographischen Literaturrecherche

Die Suchstrategie mit Einschränkung auf Publikationen ab 2010 liefert zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von 727 Treffern. Nach Ausschluss der Duplikate (n=149) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 578 Publikationen gemäß der in Tabelle 3-16 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (s. Abbildung 3-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 540 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 38 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Tabelle 3-16 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen fünf der im Volltext gesichteten 38 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 33 Publikationen werden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 3-B.

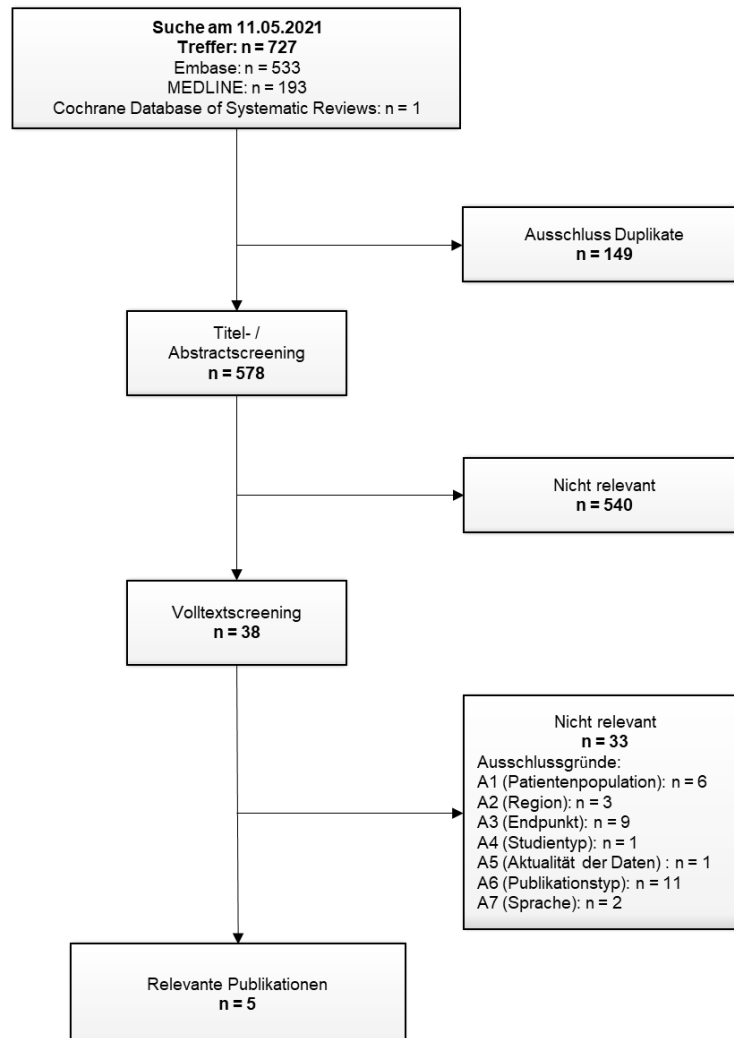


Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3

Die Ausgangswerte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 basieren auf Publikationen, die in der zuvor beschriebenen systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Für die vorangestellte Einordnung der Therapiebedürftigkeit und der Relevanz des Alters der Patienten sowie für die in Schritt zwei getroffenen Annahmen und Berechnungen wurden zudem Leitlinien, Therapieempfehlungen als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen.

Für den letzten Schritt, der Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamts 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. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):38.
2. Baker KR, Rice L. *The amyloidoses: clinical features, diagnosis and treatment*. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2012;8(3):3-7.
3. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. *Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options*. J Clin Oncol. 2011;29(14):1924-33.
4. Girnius S. *Overview of systemic and localized amyloidosis*. Reviews in Health Care. 2013;4(4):17.
5. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. *Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019*. New England Journal of Medicine. 2020;382(16):1567-8.
6. Staron A, Connors LH, Ruberg FL, Mendelson LM, Santhorawala V. *A new era of amyloidosis: the trends at a major US referral centre*. Amyloid. 2019;26(4):192-6.
7. Attaelmannan M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.
8. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. *Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy*. Acta Haematol. 2016;135(3):172-90.
9. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) 2020*; [accessed 09.07.2021]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.
10. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. *A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry-Verified Typing*. Mayo Clin Proc. 2019;94(3):472-83.
11. Merlini G, Stone MJ. *Dangerous small B-cell clones*. Blood. 2006;108(8):2520-30.
12. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. *Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4188-93.
13. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. *Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ Res. 2004;94(8):1008-10.
14. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. *Al amyloidosis*. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:54.
15. Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, Wechalekar A. *Update on treatment of light chain amyloidosis*. Haematologica. 2014;99(2):209-21.

16. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, et al. *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen*. Dtsch Med Wochenschr. 2006;131(S 2):S45-S66.
17. Schönland SO, Bochtler T, Kristen AV, Ho AD, Hegenbart U. *Aktuelle Diagnostik und Therapie der Leichtkettenamyloidose*. Pathologe. 2009;30(3):205-11.
18. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
19. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. *Amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
20. Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol. 2020;95(7):848-60.
21. Palladini G, Milani P, Merlini G. *Management of AL amyloidosis in 2020*. Blood. 2020;136(23):2620-7.
22. Palladini G, Merlini G. *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016;128(2):159-68.
23. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. *Hematology patient reported symptom screen to assess quality of life for AL amyloidosis*. Am J Hematol. 2017;92(5):435-40.
24. Singh JA, Satele D, Pattabasavaiah S, Buckner JC, Sloan JA. *Normative data and clinically significant effect sizes for single-item numerical linear analogue self-assessment (LASA) scales*. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:187.
25. Gertz MA, Dispenzieri A. *Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review*. Jama. 2020;324(1):79-89.
26. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)*. Clinical Research in Cardiology. 2021;110(4):479-506.
27. Karam S, Leung N. *Renal Involvement in Systemic Amyloidosis Caused by Monoclonal Immunoglobulins*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1069-79.
28. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. *Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases*. Blood. 1986;68(1):220-4.
29. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. *Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements*. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-95.
30. Rosenzweig M, Kastritis E. *Liver and Gastrointestinal Involvement: Update*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6s):e1-e13.
31. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT, Kurtin PJ, Oldenburg WA. *Symptomatic Gastric Amyloidosis in Patients With Primary Systemic Amyloidosis*. Mayo Clin Proc. 1993;68(8):763-7.
32. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. *Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience*. Haematologica. 2013;98(1):141-6.
33. Kyle RA, Gertz MA. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin Hematol. 1995;32(1):45-59.

34. Thaisethawatkul P, Dyck PJB. *Peripheral Nervous System Involvement*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1091-8.
35. D'Aguzzo V, Ralli M, Artico M, Russo FY, Scarpa A, Fiore M, et al. *Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2020;59(3):304-22.
36. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. *Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium*. Adv Ther. 2015;32(10):920-8.
37. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med. 2002;346(8):564-9.
38. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. *Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data*. Blood Advances. 2018;2(10):1046-53.
39. Wisniewski B, Wechalekar A. *Confirming the Diagnosis of Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):312-21.
40. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. *Prognosis and Staging of AL Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):388-400.
41. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. *A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis*. Blood. 2013;121(17):3420-7.
42. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. *A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis*. Blood. 2014;124(15):2325-32.
43. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2021*. 2021.
44. Hansen T. *Prognose und Therapie der AL-Amyloidose*. InFo Hämatologie + Onkologie. 2019;22(1):14-9.
45. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanatham S, Foard D, et al. *A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib*. Blood. 2019;134(25):2271-80.
46. Milani P, Palladini G. *Conventional Therapy for Amyloid Light-Chain Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):365-72.
47. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-224 und 2020-B-229. Datum 08. Oktober 2020*. 2020.
48. Gertz MA, Schönland S. *Stem Cell Mobilization and Autologous Transplant for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1133-44.
49. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kourelis TV, et al. *Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation*. Am J Hematol. 2016;91(10):984-8.
50. Sancherawala V. *High-Dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):381-7.

51. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. *Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management*. HemaSphere. 2020;4(4):e454.
52. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, et al. *Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death*. Blood. 2017;129(15):2111-9.
53. Muchtar E, Lin G, Grogan M. *The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis*. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(3):384-95.
54. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof I, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. *Immunomodulatory Effects and Adaptive Immune Response to Daratumumab in Multiple Myeloma*. Blood. 2015;126(23):3037-.
55. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. *Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis*. Leukemia. 2016;30(10):1979-86.
56. Schönland SO, Moos M, Bochtler T, Ho AD, Hegenbart U. *Systemische Leichtketten-Amyloidose – Molekulare Grundlagen und klinische Perspektiven*. Dtsch Med Wochenschr. 2009;134(39):1949-52.
57. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). ICD-10-GM, Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020* 2020; [accessed 25.06.2021]. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/>.
58. Thalheimer M.; Universitätsklinikum Heidelberg. *Änderungsvorschlag für die ICD-10-GM 2020, Abbildung der Amyloidose nach medizinischer Nomenklatur 2019*; [accessed 25.06.2021]. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/vorschlaege/vorschlaege2020/058-icd2020-amyloidose.pdf>.
59. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe OPS des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). OPS, Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Operationen- und Prozedurenschlüssel, Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS), Stand: 16. Oktober 2020* 2020; [accessed 25.06.2021]. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/>.
60. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. *Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden*. BMC Public Health. 2012;12(1):974.
61. Brink MM, M.C. *EP1024 a nationwide, population-based register of systemic al amyloidosis patients in the netherlands; preliminary results of 205 patients diagnosed in 2017 and 2018*. 25 th Congress of the European Hematology Association Virtual Edition: HemaSphere; 2020.

62. Mohty D, Duhamel S, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Aboyans V, et al. *PI1813 Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population-based study*. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1).
63. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. *Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015*. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):465-71.
64. Zampieri M, Cappelli F, Allinovi M, Olivotto I, Antonioli E, Tasseti L, et al. *Incidence of light chain amyloidosis in Florence metropolitan area, Italy: a population-based study*. *Amyloid*. 2021:1-2.
65. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, et al. *Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study*. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525-32.
66. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Cilag - Berechnung der Zielpopulation*. 2021.
67. Destatis. *Statistisches Bundesamt, Bevölkerung im Wandel, Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Stand 27. Juni 2019* 2019; [accessed 25.06.2021]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebrosc huere-bevoelkerung.pdf>.
68. Orphanet Report Series; Rare Diseases collection. *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data 2021*; [accessed 25.06.2021]. Available from: <https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence of rare diseases by al phabetical list.pdf>.
69. Destatis. *Statistisches Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 - 2019*; [accessed 25.06.2021]. Stand 27. Juni 2019; [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf>].
70. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln*. 2021; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
71. Destatis. *Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020, Stand 04.01.2021* 2021; [accessed 08.06.2021]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
72. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, Reeder CB, Sher T, Lacy MQ, et al. *Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement*. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1054-81.

73. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al. *Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis*. The Patient - Patient-Centered Outcomes Research. 2018;11(2):207-16.
74. Kastritis E, Wechalekar A, Schönland S, Sanchorawala V, Merlini G, Palladini G, et al. *Challenges in the management of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis during the COVID-19 pandemic*. Br J Haematol. 2020;190(3):346-57.
75. Dispenzieri A, Merlini G. *Immunoglobulin Light Chain Systemic Amyloidosis*. In: Roccaro AM, Ghobrial IM, editors. Plasma Cell Dyscrasias. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 273-318.
76. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, He R, McPhail ED, Dispenzieri A, et al. *IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features*. Leukemia. 2020;34(5):1373-82.
77. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Dtsch Arztebl International. 2016;113(27-28):470-6.
78. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*. Stand Juni 2019 2019; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@_@guideline/html/index.html.
79. Waffenschmidt S, Hermanns T, Gerber-Grote A, Mostardt S. *No suitable precise or optimized epidemiologic search filters were available for bibliographic databases*. Journal of Clinical Epidemiology. 2017;82:112-8.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-17 bis 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason				
Daratumumab (1)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	In vierwöchentlichen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8: 1x wöchentlich Woche 9-24: 1x alle 2 Wochen Woche 25-52: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53: 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Bortezomib		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	4	6
Cyclophosphamid		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 300 mg/m ² KOF, max. 500 mg 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	4	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dexamethason		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg oder 20 mg* 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	4	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
<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>*20 mg für Patienten >70 Jahre oder Body Mass Index (BMI) <18,5 oder für Patienten mit Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus oder vorheriger Unverträglichkeit gegenüber der Steroidtherapie</p> <p>Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; BMI: Body Mass Index; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; max.: maximal; mg: Milligramm; s.c.: subkutan.</p>				

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

In Tabelle 3-17 ist der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab und den Kombinationspartnern basieren auf der Fachinformationen von Daratumumab (1). Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Evidenzlage für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose ist limitiert. Die im Beratungsgespräch (Vorgangsnummern 2020-B-224 und 2020-B-229) (2) mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) herangezogenen Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfehlen eine patientenindividuelle Betrachtung anhand des Alters, Allgemeinzustands, Komorbiditäten und Organschäden der Patienten. Von den wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften werden verschiedene Kombinationstherapien als Therapieempfehlung genannt. Weder die einzelnen Wirkstoffe noch die Kombinationen sind für die Behandlung der AL-Amyloidose zugelassen. Der G-BA legt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden als zVT fest. Diese umfasst eine Auswahl von Kombinationstherapien sowie die autologe Stammzelltransplantation. Die fehlenden Zulassungen und die limitierte Evidenzlage für die verschiedenen Kombinationstherapien in der AL-Amyloidose führen dazu, dass keine Angaben zum Behandlungsmodus für die zVT gemacht werden können. Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich. Dementsprechend werden im Folgenden die Kosten der einzelnen Therapieoptionen der zVT nicht weiter aufgeschlüsselt.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason***

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

Die Gabe von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason erfolgt einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in einem Behandlungszyklus von 28 Tagen für eine Gesamtdauer von 6 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) angewendet. Die empfohlene Dosis Cyclophosphamid beträgt 300 mg/m² KOF, aber maximal 500 mg. Dexamethason wird in einer empfohlenen Dosis von 40 mg oral verabreicht. Ausgenommen sind Patienten, die älter als 70 Jahre sind, deren Body Mass Index (BMI) unter 18,5 liegt oder die unter Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus oder vorheriger Unverträglichkeit gegenüber der Steroidtherapie leiden. Hier kann auf eine Dexamethason Dosis von 20 mg einmal wöchentlich oral reduziert werden. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus, also 24 Behandlungstage pro Jahr.

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason			
Daratumumab (1)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	In vierwöchentlichen Zyklen 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8: 1x wöchentlich Woche 9-24: 1x alle 2 Wochen Woche 25-52: 1x alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53: 1x alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib (1)		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 1,3 mg/m ² KOF 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cyclophosphamid (1)		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 300 mg/m ² KOF, max. 500 mg 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	24
Dexamethason (1)		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg oder 20 mg* 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>*20mg für Patienten >70 Jahre oder Body Mass Index (BMI) < 18,5 oder für Patienten mit Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus oder vorheriger Unverträglichkeit gegenüber der Steroidtherapie</p> <p>Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; BMI: Body Mass Index; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; max.: maximal; mg: Milligramm; s.c.: subkutan.</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13		<u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		24	1,3 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 2,47 mg	59,28 mg
Cyclophosphamid		24	300 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 570 mg → max. 500 mg	12.000 mg
Dexamethason		24	20 mg – 40 mg	480 mg – 960 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; max.: maximal; mg: Milligramm.				

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

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (3) zugrunde gelegt. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,90 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (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.

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, so dass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,47 mg Bortezomib beträgt. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 24 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 59,28 mg.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird je Gabe mit 300 mg/m² KOF dosiert, jedoch maximal 500 mg. Unter Berücksichtigung einer KOF von 1,90 m² betrage die Wirkstoffmenge je Dosis 570 mg Cyclophosphamid. Durch die Obergrenze von 500 mg wird jeweils eine Packung Cyclophosphamid mit einer Wirkstärke von 500 mg benötigt. Bei 24 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 12.000 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 bis 40 mg eingenommen. Das entspricht jeweils 1 Tablette (TAB) zu je 20 oder 40 mg. Bei 24 Behandlungstagen ergeben sich insgesamt 480 bis 960 mg pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

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

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

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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 in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason		
Daratumumab	5.809,59 € (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.807,82 € (1,77 € ^a)
Bortezomib	1.039,39 € (Bortezomib Hexal [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	988,82 € (1,77 € ^a ; 48,80 € ^c)
Cyclophosphamid	22,86 € (Endoxan [®] , 500 mg, N1, 1 St)	19,59 € (1,77 € ^a ; 1,50 € ^c)
Dexamethason	118,61 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N2, 50 St)	116,84 € (1,77 € ^a)
Dexamethason	187,76 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N2, 50 St)	185,99 € (1,77 € ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. d: Festbetrag. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2021) (4).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason****Daratumumab*

Zur Errechnung des Netto-AVP der 1.800 mg subkutanen Darreichung von Daratumumab (Darzalex®) wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

1.800 mg (1 Stück): 5.809,59 €- 1,77 € = 5.807,82 €

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib Hexal®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.039,39 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 48,80 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €

2,5 mg (1 Stück): 1.039,39 €- 48,80 €- 1,77 € = 988,82 €

Cyclophosphamid

Die Kosten für Cyclophosphamid (Endoxan®) 500 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 22,86 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 1,50 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €

500 mg (1 Stück): 22,86 €- 1,50 €- 1,77 € = 19,59 €

Dexamethason

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	-	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	24
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	24
Dexamethason		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

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

Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 20.08.2020 (Vorgangsnummer 2020-08-20-D-521) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (5), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (6).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason

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.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 10. Ergänzungsvereinbarung zum 01.03.2020 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen 81,00 € abrechnungsfähig sind (5).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24 x 81,00 € = 1.944,00 €

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
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24 x 81,00 € = 1.944,00 €
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	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, Cyclophosphamid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.579,86 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Bortezomib		23.731,68 €	-	1.944,00 €	25.675,68 €
Cyclophosphamid		470,16 €	-	1.944,00 €	2.414,16 €
Dexamethason		116,84 - 185,99 €	-	-	116,84 -185,99 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 157.898,54 - 157.967,69 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.888,00 € <u>Folgejahre</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 161.786,54 - 161.855,69 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid 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 5.807,82 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 133.579,86 € In den Folgejahren ergeben sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 75.501,66 €

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 24 Gaben zu je 2,47 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 988,82 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 23.731,68 € für insgesamt 6 Zyklen.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist in der Wirkstärke 500 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 24 Gaben zu je 500 mg über 6 Zyklen werden 24 Packungen Cyclophosphamid verbraucht. Pro Packung à 500 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 19,59 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 470,16 € für insgesamt 6 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20-40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 24 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 480 mg. Bei 24 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 960 mg. Das entspricht jeweils einer TAB zu je 20 mg oder 40 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 116,84 € an. Für die 40 mg (50 Stück) Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 185,99 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 116,84 – 185,99 € für insgesamt 6 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 3.888,00 € an

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 157.898,54 € bis 157.967,69 € und in den Folgejahren 75.501,66 €

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 161.786,54 € bis 161.855,69 € und in den Folgejahren in Höhe von 75.501,66 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

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.

Die Zielpopulation von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCD) umfasst erwachsene Patienten mit neu-diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 auf insgesamt 435 bis 1.032 Patienten geschätzt. Daratumumab ist grundsätzlich unter Berücksichtigung der Zulassung für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkung 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 Daratumumab kontraindiziert (1). Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen von Daratumumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegt in der Studie ANDROMEDA bei 4,7 % im D-VCD-Arm (7). 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.

Ambulanter und Stationärer Versorgungsbereich

Daratumumab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist 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 01.07.2021 (4). Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus dem Studienbericht der Studie ANDROMEDA und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom Körpergewicht oder der KOF. Die Angaben zu Kontraindikationen stammen aus dem Studienbericht der Studie ANDROMEDA.

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[®] 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2021. 2021.
2. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-224 und 2020-B-229*. Datum 08. Oktober 2020. 2020.
3. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 2018*; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
4. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE[®] Online 4.0, Stand 01.07.2021* 2021; [accessed 01.07.2021]. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
5. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung mit Stand 01. März 2020*. 2020.
6. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Stand: 20. August 2020 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.
7. Janssen Research & Development LLC. *Primary Analysis Clinical Study Report. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis; Protocol 54767414AMY3001; Phase 3; JNJ-54767414 (daratumumab)*. 18. August 2020. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (Stand der Information: 07.2021) (1). Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen Immunglobulin G (IgG)1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen.

Indikationen im Multiplen Myelom

Darzalex® ist indiziert:

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

Indikation 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

Darzalex[®] soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist. Die Kennzeichnung der DFL ist zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (s. u. Interferenzen). Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu reduzieren, sind die Hinweise zur Prämedikation und Medikation nach den Injektionen zu beachten. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Dosierung

Allgemein ist zu beachten, dass für Dosierung und Schema der zusammen mit Darzalex[®] Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel die Darzalex[®] Fachinformation (Abschnitt 5.1) sowie die entsprechenden Fachinformationen zu beachten sind.

Multiple 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 3-25: 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. Abkürzungen: Pd: Pomalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.	

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

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

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet. b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet. Abkürzungen: VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.	

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.

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 3-27: 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; VTd: Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason.		

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.

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 3-28: 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. Abkürzungen: Vd: Bortezomib+Dexamethason.	

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 (BMI <18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

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 3-29: 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 in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason.

Versäumte Dosis/Dosen

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

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von Darzalex® werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle hämatologischer Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex® angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen. In klinischen Studien war keine Änderung der Rate oder Dosis von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erforderlich, um die IRRs zu beherrschen.

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®.

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).

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 IRRs zu reduzieren, sollen nach der Injektion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- Monotherapie:
Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Injektion (beginnend am Tag nach der Injektion) soll ein orales 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).

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.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

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

In klinischen Studien kam es bei etwa 9 % (74/832) 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.

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. 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.

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex[®] kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. 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 ABO/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 monoklonalen Proteins (M-Protein) angewendet. Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung

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

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

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

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe Abschnitt 2 der Fachinformation).

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 IgG1 κ -Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. 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.

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

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

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Darzalex® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt die in Tabelle 3-30 genannten Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens ab.

Tabelle 3-30: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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.

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

- Kontaktdaten des Arztes, der Darzalex® verschrieben hat.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Gebrauchsinformation heranzuziehen.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Tabelle 3-31: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz bei Blutprodukt-typisierung (positiver Coombs-Test)	Die Fachinformation von Darzalex® beschreibt in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise) und 4.5 (Wechselwirkungen) dieses Phänomen.	Um Verzögerungen in der Blutprodukt-bereitstellung bei transfusionspflichtigen Patienten, die Daratumumab erhalten, zu vermeiden, wurde im Rahmen der Zulassung die Bereitstellung von Schulungsmaterialien für Blutbanken/Labore und verschreibende Ärzte beauftragt. Ziel ist, über das Phänomen der Interferenz zu informieren, Methoden zur Vermeidung dieser zu beschreiben und auf die Wichtigkeit der Kommunikation zwischen verschiedenen Ärzten und Blutbanken/ Laboren hinzuweisen. Weiterhin beinhalten die Materialien einen Patientenausweis mit wichtigen Angaben zu seiner Behandlung mit Daratumumab, der seitens des verschreibenden Arztes an den Patienten ausgegeben wird. Die Inhalte der beauftragten Schulungsmaterialien wurden von der national zuständigen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
		Arzneimitteloberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigt, einschließlich des Kommunikationsplans. Bereits zum initialen Launch 2016 wurde die Auflage entsprechend umgesetzt; dieses beinhaltet eine quartalsweise Versendung an neue potentielle Verordner sowie zweimal jährliche Updates an neue Labore. Zur Bewertung der Wirksamkeit dieser Maßnahmen wurde eine nicht-interventionelle PASS (Multiple-Choice-Fragebogen) durchgeführt, um Ärzte und Mitarbeiter der Blutbanken/Labore zu befragen. Die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit der Educational Materials von Darzalex® wurden der Behörde bereits vorgelegt.
Risiko einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus	Aufnahme entsprechender Warnhinweise zum Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Fach- und Gebrauchsinformation.	Hinsichtlich des Risikos für eine mögliche Hepatitis-B-Reaktivierung während der Behandlung mit Darzalex® wurde unter anderem in den EU-Mitgliedstaaten im Juni 2019 ein entsprechendes Informationsschreiben (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) mit Hintergrundinformationen und Empfehlungen an heilberufliche Fachkreise (in Deutschland in Form eines Rote Hand Briefes am 17.06.2019) versendet.
Abkürzungen: DHPC: Direct Healthcare Professional Communication; EU: Europäische Union; PASS: Post-Authorization Safety Study.		

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand: 07.2021) (1).

Janssen-Cilag International N.V. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Daratumumab. Version 8.6 (Stand: 06.2021) (3).

Janssen-Cilag International N.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung. (Stand: 07.2021) (2).

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2021. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2021. 2021.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version 8.6. Document No.: EDMS-RIM-463352, 1.0 vom 24.06.2021*. 2021.

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 3-32 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 3-32 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 3-32: 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.

entfällt

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, 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 3-32 bei.

entfällt

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

entfällt

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.

entfällt

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.

entfällt

Anhang 3-A: Suchstrategien – systematische Literaturrecherche

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.05.2021	
Zeitsegment	1974 bis 10. Mai 2021	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (1, 2)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp AL amyloidosis/	2.189
2	(al amyloidos* or light chain amyloidos*).mp.	5.812
3	1 or 2	5.812
4	epidemiology/	218.704
5	prevalence/	785.153
6	incidence/	456.277
7	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	2.552.749
8	4 or 5 or 6 or 7	2.918.094
9	3 and 8	623
10	9 not medline.cr.	595
11	remove duplicates from 10	583
12	limit 11 to yr="2010 -Current"	533

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	11.05.2021	
Zeitsegment	2005 bis 05. Mai 2021	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (1, 2)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	[exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/]	0
2	(al amyloidos* or light chain amyloidos*).mp.	2
3	1 or 2	2
4	[exp Epidemiology/]	0
5	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	1.587
6	3 and (4 or 5)	1
7	limit 6 to yr="2010 -Current"	1

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	11.05.2021	
Zeitsegment	1946 bis 10. Mai 2021	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (1, 2)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/	1.143
2	(al amyloidos* or light chain amyloidos*).mp.	3.417
3	1 or 2	3.417
4	exp Epidemiology/	27.361
5	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	1.818.474
6	4 or 5	1.829.538
7	3 and 6	234
8	remove duplicates from 7	234
9	limit 8 to yr="2010 -Current"	193

Anhang 3-B: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (systematische Literaturrecherche)

Anhang 3-A Tabelle 3-1: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Gonzalez E, Arias I, Fonseca E, Fernandez R, Gonzalez A, Gutierrez L, et al. <i>DESCRIPTIVE STUDY CASES OF AMYLOIDOSIS: SUBANALYSIS OF CARDIAC INVOLVEMENT</i> . Haematologica. 2013;98(s1):602.	A1: Patientenpopulation
02	Duhamel S, Mohty D, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Abovans V, et al. <i>Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study</i> . Blood. 2017;130(Supplement 1):5577–5577.	A6: Publikationstyp
03	Lin HM, Asche CV, Ren J, Yong C, Parameswaran H, Luptakova K, et al. <i>Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients with Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Systemic Light Chain Amyloidosis</i> . Blood. 2016;128(22):3559–3559.	A3: Endpunkte
04	Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, et al. <i>Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study</i> . British Journal of Haematology. 2013;161(4):525–32.	A5: Aktualität der Daten
05	Zampieri M, Nardi G, Del Monaco G, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. <i>Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany</i> . International Journal of Cardiology. 2021;335:123–7.	A3: Endpunkte
06	Witteles RM, Liedtke M. <i>AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management</i> . JACC: CardioOncology. 2019;1(1):117–30.	A6: Publikationstyp
07	Sekijima Y. <i>[Epidemiological and clinical aspects of non-hereditary systemic amyloidosis]</i> . Rinsho Shinkeigaku. 2011;51(11):1130–3.	A7: Publikationssprache
08	Usnarska-Zubkiewicz L, Hołojda J, Kuliczkowski K. <i>AL Amyloidosis (Amyloidosis Antibody Light). Part 2–Epidemiology, Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment of Amyloidosis AL</i> . Clin Exp Med. 2011;20(6):771–88.	A6: Publikationstyp
09	Lee M-H, Lee S-P, Kim Y-J, Sohn D-W. <i>Incidence, Diagnosis and Prognosis of Cardiac Amyloidosis</i> . Korean Circ J. 2013;43(11):752–60.	A2: Regionen
10	Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. <i>The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries</i> . Kidney Diseases. 2016;2(1):10–9.	A6: Publikationstyp
11	Real de Asúa D, Costa R, Contreras MM, Gutiérrez Á, Filigheddu MT, Armas M. <i>Características clínicas de los pacientes con amiloidosis sistémicas en el periodo 2000 - 2010</i> . Revista Clínica Española. 1. Mai 2013;213(4):186–93.	A7: Publikationssprache
12	Real de Asúa D, Costa R, Del Mar Contreras M, Gutiérrez Á, Filigheddu M-T, Armas M. <i>CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS DIAGNOSED OF AMYLOIDOSIS IN THE PERIOD 2000–2010: A RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER STUDY</i> . European Journal of Internal Medicine. 2011;22:S107–8.	A3: Endpunkte

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
13	Zhang N, Cherepanov D, Romanus D, Kumar N, Hughes M, Faller DV. <i>Estimating the Global Epidemiology of Amyloid Light-Chain Amyloidosis With an Incidence-to-Prevalence Model</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19(10):e339.	A4: Studiendesign
14	Dogan A, Theis J, Vrana J. <i>Classifying amyloidosis by mass spectrometry-based proteomics in routine clinical practice: Mayo Clinic experience</i> . British Journal of Haematology. 1. April 2013;161(s1):20–20.	A3: Endpunkte
15	Wisniewski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al. <i>The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia</i> . British Journal of Haematology. 2019;186(6):829–36.	A1: Patientenpopulation
16	Visser RAB, Gravenor C, Ahmed S, Harky A. <i>Amyloidosis and cardiovascular diseases: A clinical insight</i> . Journal of Cardiac Surgery. 2021;36(2):522–9.	A6: Publikationstyp
17	Chang I, Dispenzieri A, Lin G, Karon B, Jaffe A, Klarich K, et al. <i>UTILITY OF ROUTINE SERUM FREE LIGHT CHAIN ASSAY FOR AMYLOIDOSIS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE</i> . Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(11, Supplement):828.	A3: Endpunkte
18	Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. <i>Systemic amyloidosis</i> . The Lancet. 25. Juni 2016;387(10038):2641–54.	A6: Publikationstyp
19	Fernández R, Silva - Soto A, Muñoz S, Gonzalez AP, Payer AR, Bermudez A, et al. <i>Outcome of first-line therapy in patients with systemic light-chain amyloidosis: A multicentre analysis</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19(10):e333–4.	A3: Endpunkte
20	Quock TP, Yan JT, Chang E, Guthrie SD, Broder MS. <i>Epidemiology of AL Amyloidosis in a US Commercially Insured Population</i> . Blood. 2017;130(Supplement 1):5335–5335.	A6: Publikationstyp
21	Goodkova, A., Kuznetzova, I. A., Semernin, E. N., Barmasheva, A. A., Shlyakhto, E. V., Kozlenok, A. V., Gudkov, A. Y. A., Orekhova, L. Y. U. and Rybakova, M. G. <i>Overdiagnosis of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease among patients predominant diastolic congestive heart failure, caused by various forms of systemic amyloidosis</i> . European Journal of Heart Failure Supplements. 2010;9(S1):S148.	A1: Patientenpopulation
22	Di Giovanni B, Gustafson D, Adamson MB, Delgado DH. <i>Hiding in Plain Sight: Cardiac Amyloidosis, an Emerging Epidemic</i> . Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(3):373–83.	A1: Patientenpopulation
23	Chang IC, Dispenzieri A, Scott CG, Lin G, Jaffe AS, Klarich KW, et al. <i>Utility of the Serum Free Light Chain Assay in the Diagnosis of Light Chain Amyloidosis in Patients With Heart Failure</i> . Mayo Clin Proc. 2019;94(3):447–54.	A3: Endpunkte
24	Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. <i>AL Amyloidosis</i> . Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7(1):54.	A6: Publikationstyp
25	Jimenez-Zepeda VH. <i>AL amyloidosis: an epidemiological and clinical challenge</i> . Rev Invest Clin. 2013;65(4):357–8.	A2: Regionen
26	Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. <i>Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019</i> . N Engl J Med. 2020;382(16):1567–8.	A3: Endpunkte

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
27	Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. <i>Answer to the letter AL amyloidosis: an epidemiological and clinical challenge</i> . Rev Invest Clin. 2013;65(4):359–60.	A2: Regionen
28	Nuvolone M, Merlini G. <i>New Insights Into a Multifaceted Disease</i> . Mayo Clinic Proceedings. 1. März 2019;94(3):388–90.	A6: Publikationstyp
29	Vuong J, Singh A, Falk RH, Merchant R, Dorbala S. <i>Geographic variation in public interest about amyloidosis in the United States and English speaking countries</i> . 2020;27(3):210–2.	A3: Endpunkte
30	Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. <i>Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis</i> . Nature Reviews Disease Primers. 2018;4(1):38.	A6: Publikationstyp
31	Gimsing P, Holmström MO, Klausen TW, Andersen NF, Gregersen H, Pedersen RS, et al. <i>The Danish National Multiple Myeloma Registry</i> . Clin Epidemiol. 2016;8:583–7.	A1: Patientenpopulation
32	Czobor P, Hung Y-Y, Baer D, McGlothlin D, Weisshaar D, Zaroff J. <i>Amyloid cardiomyopathy in a large integrated health care system</i> . American Heart Journal. 2019;216:42–52.	A1: Patientenpopulation
33	Minnema M, Schönland S. <i>Systemic Light Chain Amyloidosis</i> . In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Herausgeber. <i>The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies</i> [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. S. 609–14. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_81	A6: Publikationstyp

Anhang: Referenzliste für Abschnitt systematische Literaturrecherche

1. Waffenschmidt S, Hermanns T, Gerber-Grote A, Mostardt S. *No suitable precise or optimized epidemiologic search filters were available for bibliographic databases*. Journal of Clinical Epidemiology. 2017;82:112-8.
2. Orphanet Report Series; Rare Diseases collection. *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data 2021*; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.