

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
DTT	Dithiothreitol
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednisolon
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B-Virus
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, Deutsche Modifikation (German Modification)
ID	Identifikator
IgG	Immunglobulin G
Inkl.	inklusive
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung
Mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

N	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
NA	Nicht abschätzbar
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
RD	Risikodifferenz
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SpUE	Spezifische unerwünschte Ereignisse
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednisolon
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01XC24
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42515
Pharmazentralnummer (PZN)	11564467; 11564473; 16354059
ICD-10-GM-Code	C90.00; C90.01
Alpha-ID	I115395: Anaplastisches Plasmazytom I110218: Bence-Jones-Plasmazytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmazytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmazytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmazytom I24347: Myelom I18647: Myelomatose I21329: Myelozytom I116107: Plasmazellmyelom I21321: Reticulosis plasmacellularis I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^b oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	21.11.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex [®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Abkürzungen: inkl.: inklusive.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.	23.06.2021
Darzalex® in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	23.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	20.01.2020
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	31.08.2018
Darzalex® ist indiziert 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.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert 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.	20.05.2016
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; inkl.: inklusive.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^c oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)</u> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex[®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25. Juli 2019 wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

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

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab werden anhand des 3. Datenschnitts der Zulassungsstudie MAIA abgeleitet, in der Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen wird.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,53; 0,86]; p = 0,0014
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 7, MCID \geq 10 und Schwellenwert 15
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10
<i>Schmerz – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> 39,42 vs. 17,97 Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,86]; p = 0,0009 <i>Dyspnoe – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> 29,01 vs. 15,74 Monate HR = 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,96]; p = 0,0190

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd)
<i>Finanzielle Schwierigkeiten – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> NA vs. NA Monate HR = 0,67; 95 %-KI: [0,50; 0,89]; p = 0,0055
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. 42,38 Monate HR = 0,47; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p < 0,0001
Progressionsfreies Überleben (PFS)
NA vs. 34,43 Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,66]; p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung MCID ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung / Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> 45,47 vs. 21,52 Monate HR = 0,77; 95 %-KI: [0,62; 0,96]; p = 0,0217
<i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> 10,68 vs. 7,52 Monate HR = 0,82; 95 %-KI: [0,67; 0,99]; p = 0,0448
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen höheren Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
12,85 vs. 9,82 Monate HR = 0,93; 95 %-KI: [0,79; 1,11]; p = 0,4342
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
0,72 vs. 1,91 Monate HR = 1,37; 95 %-KI: [1,17; 1,60]; p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)
NA vs. NA Monate HR = 0,42; 95 %-KI: [0,29; 0,60]; p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)
40,44 vs. 48,10 Monate HR = 1,18; 95 %-KI: [0,94; 1,48]; p = 0,1621
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd)
<p>SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,02; 1,71]; p = 0,0355</p>
<p><i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> D-Rd: n/N = 153/364; (42,0 %)</p>
<p>PT-Aggregation <i>Zytopenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7,72 vs. 14,06 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,64]; p = 0,0016</p>
<p>PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 23,75 vs. NA Monate HR = 1,59; 95 %-KI: [1,28; 1,99]; p < 0,0001</p>
<p>PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,45; 95 %-KI: [1,00; 2,09]; p = 0,0482</p>
<p>PT-Aggregation <i>Anämie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 0,61; 95 %-KI: [0,43; 0,85]; p = 0,0041</p>
<p>PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,48; 0,97]; p = 0,0341</p>
<p>Sekundärmalignome <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,50; 95 %-KI: [1,04; 2,17]; p = 0,0315</p>
<p>Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensionen visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; NA: nicht abschätzbar; PT: Preferred Term; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus.</p>

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^c oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Ja Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex [®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.		

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

Mortalität

Mit einer um ca. 20 Monate längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der MAIA Studie ergibt sich im vorliegenden präspezifizierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil im *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Dies ist besonders bemerkenswert, da die Studie MAIA mit über 700 Patienten vergleichsweise groß ist und daher eine robuste Ergebnissicherheit aufweist. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt zum 3. Datenschnitt 56,18 Monate. Das mediane *Gesamtüberleben* wird in keinem der Behandlungsarme erreicht. Im Vergleich der Studienarme ergibt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Morbidität

In der Studie MAIA zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz*, *Dyspnoe* und *Finanzielle Schwierigkeiten*. Die Vorteile liegen in der Verlängerung der Zeit, bis die jeweilige Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* eintritt, um ca. 21,5 Monate bzw. 13,3 Monate und in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* bzw. *Finanzielle Schwierigkeiten* um 31 % bzw. 22 % bzw. 33 %. Ebenso zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, der einer Reduktion des Risikos um 53 % entspricht.

Diese patientenrelevanten Vorteile zeigen sich konsistent im primären Endpunkt *PFS*. Hier ergibt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Daratumumab mit einer Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 46 %.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit patientenrelevanten Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie MAIA wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik von bis zu über einem Jahr. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität.

In der Studie MAIA zeigen sich in der Nutzenkategorie **Morbidität** für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MAIA zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* bzw. *Soziale Funktion*. Die Vorteile liegen in der Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung der *Physischen* bzw. *Sozialen* Funktionsskalen zu erleiden, um 23 % bzw. 18 %. Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* bzw. *Sozialen Funktion* ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 24 Monate bzw. 3 Monate.

In der Studie MAIA wird deutlich, dass sich die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität in Vorteile einer länger stabilisierten Lebensqualität für Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab übertragen. Es zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der Studie MAIA zeigt sich zum 3. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten von schwerwiegenden UE und *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)*. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt damit keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bzw. bei *den Therapieabbrüchen*. Für *Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Nachteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Zunahme des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 37 %. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Reduktion des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 58 %.

Beim Vergleich der Ergebnisse zu den Auswertungen der SOC und PT aus dem hier vorgelegten 3. Datenschnitt und dem im vorherigen Nutzendossier der Studie MAIA präsentierten 2. Datenschnitt zeigt sich ein sehr konsistentes Bild zwischen beiden Datenschnitten. Unterschiede zwischen den Datenschnitten zeigen sich sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Daratumumab in einzelnen SOC und PT und sind insgesamt ausgeglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit der im dritten Datenschnitt längeren Expositionszeit mit Lenalidomid sind vermehrt Sekundärmalignome im Interventionsarm zu beobachten, bei denen es sich mehrheitlich um Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome handelt. Es ist bekannt, dass diese Neubildungen gehäuft bei einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason auftreten. Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der MAIA Studie ein konsistentes Bild der Verträglichkeit bzgl. der Ergebnisse bei den Gesamtraten und der Betrachtung auf der SOC und PT-Ebene. Die vermehrt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Darüber hinaus sind lediglich Vorteile in patientenberichteten Endpunkten der Lebensqualität zu beobachten.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei sich aus der Gesamtbetrachtung in dieser Kategorie **weder ein Zusatznutzen noch ein höherer Schaden** ergibt.

Die Ergebnisse des vorliegenden präspezifizierten Datenschnitts der Studie MAIA zeigen in der Gesamtschau in allen Nutzenkategorien konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab. Zusätzlich zur signifikanten Reduktion des Sterberisikos werden Vorteile in patienten-relevanten Endpunkten der Morbidität und der Lebensqualität erzielt. Insgesamt ergibt sich aufgrund der robusten Ergebnissicherheit und einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, als Zielpopulation in Betracht.

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

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das Multiple Myelom kann mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen und ist bislang eine meist tödliche Erkrankung.

Durch die Therapien, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, konnte das mediane Überleben, das bei unbehandelten Patienten nur zehn bis 15 Monate beträgt, auf heute etwa sechs Jahre verbessert werden. Mit dem Daratumumab-Regime D-VMP wurde erstmals im Jahr 2017 ein Antikörper für die Erstlinientherapie zugelassen, welches in der Nutzenbewertung durch den G-BA aufgrund des Überlebensvorteils im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die meisten Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom sind aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht mehr für eine Hochdosismethotherapie mit anschließender ASCT geeignet. Häufige Gründe, warum Patienten nicht mehr für eine ASCT geeignet sind, sind Komorbiditäten und altersbedingte Gebrechlichkeit. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht insbesondere an neuen Therapien für nicht geeignete Patienten, welche die Lebenserwartung verlängern. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leidet die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen des Multiplen Myeloms und hat eine niedrigere Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung. Das Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zur Verbesserung der Lebensqualität und von Symptomen wie z. B. Schmerzen oder Fatigue. Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung und anschließenden Stabilisierung der Lebensqualität. Ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit ist daher ein wichtiges Therapieziel. Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapieoption spielen eine wichtige Rolle für Patienten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Durch die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) soll ein tieferes und längeres Ansprechen sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Die Ergebnisse der Studie MAIA zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu Lenalidomid und Dexamethason zu einer bedeutsamen Verbesserung der Prognose führt: Unter Daratumumab zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens für alle Patienten.

In der Studie MAIA besteht ein einheitliches Bild der patientenberichteten Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab hinsichtlich der Symptome Schmerz und Dyspnoe, sowie der physischen und sozialen Aktivität. Diese Ergebnisse passen stimmig zu dem Vorteil der Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie und sind konsistent mit der Verlängerung des PFS sowie der Verlängerung des Gesamtüberlebens.

In Bezug auf die therapeutische Situation der Patienten bringt die Therapie mit Daratumumab ein akzeptables Sicherheitsprofil mit sich. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab treten mehr schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Das zeitadjustierte Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist jedoch nicht erhöht. Es zeigt sich weiterhin, dass weniger Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrechen. Für die Kombination mit Daratumumab bestätigt sich insgesamt das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.150 bis 3.676
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex[®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	3.150 bis 3.676
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex[®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € - 240.777,69 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 € - 180.645,19 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex[®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind	102.472,94 €
		Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		56.053,57 €
		Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison		35.548,78 €
		Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.754,87 € <u>Folgejahre:</u> 102.472,94 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 167.747,77 € - 175.507,23 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 € - 78.172,25 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex[®] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex[®] zu berücksichtigen.

Indikationen:

- Darzalex[®] ist indiziert in Kombination mit **Lenalidomid und Dexamethason^b** oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- Darzalex[®] ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.
- Darzalex[®] ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
- Darzalex[®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- Darzalex[®] ist indiziert 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.
- Darzalex[®] ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Darzalex[®] ist in zwei Applikationen mit entsprechender Dosierung verfügbar:

- Intravenös: Darzalex[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex[®], die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in der Fachinformation anzuwenden ist.
- Subkutan: Darzalex[®] 1.800 mg Injektionslösung
Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex[®]-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem Dosierungsschema in der Fachinformation anzuwenden ist.

Darzalex[®] ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung ist vorzuhalten. Die Anwendung des Arzneimittels ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Die Therapie wird bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zudem ist eine antivirale Herpes-Zoster-Prophylaxe zu erwägen. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei der intravenösen Anwendung sind zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) entsprechende Medikationen prä- und post-Infusion zu beachten (Details siehe Fachinformation). Obstruktive chronische Pulmonalerkrankungen bedürfen einer besonderen Berücksichtigung. Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordern entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen, gegebenenfalls kann eine verzögerte Anwendung erforderlich sein. Durch Darzalex[®] ist eine Verstärkung bestehender Neutro- und Thrombozytopenien möglich. Die Patienten sind auf Infektionen zu überwachen und das Blutbild ist regelmäßig zu kontrollieren. Durch Darzalex[®] ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung möglich. Der HBV-Status ist vor Einleitung der Behandlung zu bestimmen. Bei positiver Hepatitis-B-Serologie sind entsprechende Kontrollmaßnahmen erforderlich und bei einer HBV-Reaktivierung soll die Behandlung unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine mögl. Wiederaufnahme der Behandlung soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden (Details siehe jeweilige Fachinformation). Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der jeweiligen Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Darzalex[®] zu beachten:

- Kenntnis des Interferenz-Phänomens (Daratumumab: positiver indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung von Vermeidungsstrategien (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex[®] behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Vor Therapie Typisierung, Screening empfohlen. Bei Notfalltransfusion ungekreuztes AB0/Rh(D)-kompatibles Erythrozytenkonzentrat geben.
- Daratumumab weist eine ähnliche Elimination wie andere endogene IgG auf, wodurch eine hepatische/renale Metabolisierung wenig wahrscheinlich ist.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu drei Monate nach Therapieende eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.
- Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab in die Muttermilch übertritt und Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat; daher Nutzen-Risiko basierte Entscheidung erforderlich.
- Zu Überdosierungen liegen keine Erfahrungen vor, es ist kein spezifisches Antidot bekannt.