

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: 31.03.2022

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.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

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).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AL-Amyloidose	Systemische Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD38	Cluster of Differentiation 38
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
DTT	Dithiothreitol
D-Vd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
EORTC QLQ-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	Hereditäre Fruktoseintoleranz
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikationsnummer
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	Inklusive
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion Related Reaction)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
mg	Milligramm
MRD	Minimal Residual Disease
M-Protein	Monoklonales Protein
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SPE	Serumprotein-Elektrophorese
UE	Unerwünschtes Ereignis
Vd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	L01FC01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42515
Pharmazentralnummer (PZN)	11564467 11564473 16354059
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C90 - Multiples Myelom
Alpha-ID	I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom I24347: Myelom I18647: Myelomatose I21329: Myelozytom I116107: Plasmazellmyelom I21321: Reticulosis plasmacellularis I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; IgG: Immunglobulin G; PZN: Pharmazentralnummer	

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 oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017	A
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 AL-Amyloidose.	23.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen 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.	23.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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
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.	22.01.2020
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 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

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	Multiples Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin Oder - <u>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</u> Oder - <u>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</u> Oder - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Oder - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Oder - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason Oder - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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.		

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

Es haben verschiedene Beratungsgespräche mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden. Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich von Daratumumab in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) gegen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) (Studie POLLUX) und für den Vergleich von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (D-Vd) gegen Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) (Studie CASTOR).

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 der finalen Datenschnitte der Zulassungsstudien POLLUX (D-Rd vs. Rd) und CASTOR (D-Vd vs. Vd) abgeleitet.

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien POLLUX und CASTOR	
POLLUX (D-Rd vs. Rd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	CASTOR (D-Vd vs. Vd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Gesamtbewertung	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Mortalität	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
67,58 vs. 51,84 Monate HR 0,73 (95 %-KI: [0,58; 0,91]; p=0,0045)	49,58 vs. 38,51 Monate HR 0,74 (95 %-KI: [0,59; 0,92]; p=0,0077)
Morbidität	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
EQ-5D VAS – Verbesserung, \geq Schwellenwert 15	
<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a	<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b	<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b
EQ-5D VAS – Verschlechterung, \geq Schwellenwert 15	
<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a	<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien POLLUX und CASTOR	
POLLUX (D-Rd vs. Rd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	CASTOR (D-Vd vs. Vd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b	<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. NA Monate HR 0,46 (95%-KI: [0,27; 0,80]; p=0,0057)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung, \geq MCID 10	
<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a	<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b	<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung, \geq MCID 10	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> 40,97 vs. 29,86 Monate HR 0,75 (95%-KI: [0,56; 0,99]; p=0,0405)	<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Schmerz – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> 50,14 vs. NA Monate HR 0,54 (95%-KI: [0,38; 0,77]; p=0,0005)	<i>Fatigue – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> 46,46 vs. 17,41 Monate HR 0,45 (95%-KI: [0,31; 0,66]; p<0,0001)
<i>Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. NA Monate HR 0,48 (95%-KI: [0,30; 0,77]; p=0,0023)	<i>Insomnie – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. NA Monate HR 0,27 (95%-KI: [0,16; 0,47]; p<0,0001)
<i>Insomnie – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. 45,47 Monate HR 0,51 (95%-KI: [0,36; 0,73]; p=0,0003)	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. NA Monate HR 0,50 (95%-KI: [0,31; 0,82]; p=0,0055)	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
69,32 vs. 23,10 Monate HR 0,40 (95%-KI: [0,32; 0,50]; p<0,0001)	25,40 vs. 9,69 Monate HR 0,27 (95%-KI: [0,21; 0,34]; p<0,0001)
Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)	
45,80 vs. 17,51 Monate HR 0,47 (95%-KI: [0,38; 0,57]; p<0,0001)	16,72 vs. 7,06 Monate HR 0,31 (95%-KI: [0,24; 0,39]; p<0,0001)
MRD Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}, ergänzend dargestellt)	
95/286 (33,2 %) vs. 19/283 (6,7 %) RR 5,01 (95%-KI: [3,14; 7,98]; p<0,0001)	38/251 (15,1 %) vs. 4/247 (1,6 %) RR 9,09 (95%-KI: [3,37; 24,52]; p<0,0001)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien POLLUX und CASTOR	
POLLUX (D-Rd vs. Rd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	CASTOR (D-Vd vs. Vd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung, \geq MCID 10	
<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a	<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung:</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b	<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung:</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung, \geq MCID 10	
<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a	<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b	<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. 25,36 Monate HR 0,32 (95%-KI: [0,20; 0,51]; p<0,0001)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung, \geq MCID 10	
<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a	<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung:</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b	<i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung:</i> Keine konsistenten Unterschiede ^b
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung, \geq MCID 10	
<i>Soziale Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> 3,84 vs. 2,86 Monate HR 0,80 (95%-KI: [0,65; 0,99]; p=0,0377)	<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</i> Keine signifikanten Unterschiede ^a
<i>Soziale Funktion – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> 45,93 vs. 42,78 Monate HR 0,59 (95%-KI: [0,43; 0,80]; p=0,0007)	<i>Rollenfunktion – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. 20,70 Monate HR 0,34 (95%-KI: [0,23; 0,51]; p<0,0001)
	<i>Emotionale Funktion – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung:</i> NA vs. 25,36 Monate HR 0,33 (95%-KI: [0,20; 0,54]; p<0,0001)
Verträglichkeit	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	
0,03 vs. 0,23 Monate HR 1,52 (95%-KI: [1,27; 1,81]; p<0,0001)	0,03 vs. 0,33 Monate HR 1,56 (95%-KI: [1,28; 1,89]; p<0,0001)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien POLLUX und CASTOR	
POLLUX (D-Rd vs. Rd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	CASTOR (D-Vd vs. Vd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
0,95 vs. 3,35 Monate HR 1,37 (95%-KI: [1,14; 1,65]; p=0,0007)	1,15 vs. 1,84 Monate HR 1,40 (95%-KI: [1,13; 1,75]; p=0,0024)
Schwerwiegende UE	
14,29 vs. 15,57 Monate HR 1,08 (95%-KI: [0,87; 1,35]; p= 0,4679)	14,39 vs. NA Monate HR 1,31 (95%-KI: [0,98; 1,76]; p=0,0709)
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)	
65,02 vs. 58,18 Monate HR 0,92 (95%-KI: [0,68; 1,25]; p=0,6015)	NA vs. NA Monate HR 0,88 (95%-KI: [0,56; 1,38]; p=0,5634)
Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten): HR 0,91 (95%-KI: [0,70; 1,18]; p=0,133°)	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	
NA vs. NA Monate HR 0,72 (95%-KI: [0,48; 1,09]; p=0,1199)	NA vs. NA Monate HR 0,79 (95%-KI: [0,42; 1,46]; p=0,4491)
Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten): HR 0,74 (95%-KI: [0,43; 1,27]; p=0,090°)	
UE von besonderem Interesse	
UE von besonderem Interesse-Infusionsreaktionen	
<i>Jegliche UE:</i> D-Rd: n/N = 135/283; (47,7 %)	<i>Jegliche UE:</i> D-Vd: n/N = 111/243; (45,7 %)
UE von besonderem Interesse-Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Schwerwiegende UE:</i> 41,86 vs. NA Monate HR 1,37 (95%-KI: [1,03; 1,83]; p=0,0323)	<i>Jegliche UE:</i> 2,40 vs. 4,40 Monate HR 1,41 (95%-KI: [1,12; 1,78]; p=0,0039)
UE von besonderem Interesse-Herzkrankungen	
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.	<i>Jegliche UE:</i> NA vs. NA Monate HR 2,14 (95%-KI: [1,16; 3,95]; p=0,0156)
UE von besonderem Interesse-Neutropenie	
<i>Jegliche UE - PT Neutropenie:</i> 2,33 vs. 24,25 Monate HR 1,65 (95%-KI: [1,32; 2,07]; p<0,0001)	Nicht zutreffend
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Neutropenie:</i> 7,85 vs. 42,51 Monate HR 1,63 (95%-KI: [1,28; 2,08]; p<0,0001)	
Für den PT <i>Febrile Neutropenie</i> liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.	
UE von besonderem Interesse-Zytopenie	
Nicht zutreffend	<i>Jegliche UE:</i> 1,05 vs. 1,74 Monate HR 1,42 (95%-KI: [1,13; 1,80]; p=0,0031)
	<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3):</i> 1,87 vs. NA Monate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien POLLUX und CASTOR	
POLLUX (D-Rd vs. Rd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	CASTOR (D-Vd vs. Vd) Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
	HR 1,62 (95%-KI: [1,24; 2,12]; p=0,0004) <i>Schwerwiegende UE:</i> NA vs. NA Monate HR 7,88 (95%-KI: [1,80; 34,55]; p=0,0062)
UE von besonderem Interesse-Sekundärmalignom	
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.	<i>Jegliche UE:</i> NA vs. NA Monate HR 3,44 (95%-KI: [1,29; 9,19]; p=0,0138)
UE von besonderem Interesse-Hypertonie	
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.	<i>Jegliche UE:</i> NA vs. NA Monate HR 2,54 (95%-KI: [1,12; 5,75]; p=0,0252) <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3):</i> NA vs. NA Monate HR 7,01 (95%-KI: [1,60; 30,71]; p=0,0098)
UE von besonderem Interesse-Diarrhoe	
<i>Jegliche UE:</i> 17,28 vs. 31,80 Monate HR 1,49 (95%-KI: [1,16; 1,91]; p=0,0017)	Nicht zutreffend
<p>a: In der Analyse “Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung” zeigen die Daten keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab in der jeweiligen Kombination.</p> <p>b: In der Analyse “Zeit bis zur dauerhaften bestätigten Verschlechterung/Verbesserung” zeigen die Daten des finalen Datenschnitts keine mit der Sensitivitätsanalyse konsistenten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab in der jeweiligen Kombination. Die methodischen Details der Sensitivitätsanalyse sind in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben. Die Ergebnisse und Herleitung der Konsistenz sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.2, Abschnitt 4.3.1.3.1.8.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2 dargestellt.</p> <p>c: Für die Endpunkte <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> und <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ist die gemeinsame Effektschätzung unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten informativ und wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Forest-Plots sind in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; D-Vd: Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MRD: Minimale Resterkrankung; NA: Nicht verfügbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib-Dexamethason.</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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Mortalität

Mit dem vorliegenden Nutzendossier können in diesem Anwendungsgebiet erstmals Langzeitdaten zum Gesamtüberleben mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren gezeigt werden (POLLUX: 79,7 Monate; CASTOR: 72,6 Monate). Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 27 % (POLLUX: HR=0,73, 95%-KI: [0,58; 0,91], p=0,0045) bzw. 26 % (CASTOR: HR=0,74, 95%-KI: [0,59; 0,92]; p=0,0077). Dieser Vorteil drückt sich auch im Vergleich der Mediane aus. So wurde das mediane Gesamtüberleben in der Studie POLLUX unter der Therapie D-Rd ca. 16 Monate später erreicht als im Vergleichsarm und im D-Vd Arm der Studie CASTOR gegenüber dem Vergleichsarm knapp 11 Monate später.

Mit den finalen Analysen können für die Studien POLLUX und CASTOR, auf Basis von entsprechend hohen Ereignisraten und einer langen Nachbeobachtungszeit, reife Daten mit signifikanten und gleichgerichteten Effekten im Endpunkt *Gesamtüberleben* gezeigt werden. Somit liegen deutlich konkludente Effekte vor. Zudem wird die Ergebnissicherheit durch das Erreichen der Mediane sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm beider Studien erhöht. Da das Verzerrungspotenzial der Studien und des Endpunkts Gesamtüberleben insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein Beleg auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung der Lebensdauer in beiden Studien ergibt sich für D-Rd bzw. D-Vd gegenüber der Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Mortalität somit insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

In beiden Studien POLLUX und CASTOR zeigen sich konsistente, statistisch signifikante und gleichgerichtete Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab für die *Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung* in der Symptomskala *Insomnie*. Dieser Vorteil wird gestützt durch weitere konsistente, signifikante Vorteile für die *Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung* im EQ-5D VAS (Studie CASTOR) und in den Symptomskalen *Fatigue* (Studie CASTOR), *Schmerz und Übelkeit und Erbrechen* (Studie POLLUX). Konsistent dazu zeigt sich, dass in beiden Studien POLLUX und CASTOR die Behandlung mit Daratumumab die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die Patienten signifikant und deutlich verlängert ist. Diese patientenrelevanten Vorteile der Morbidität zeigen sich konsistent auch in den klinisch relevanten Endpunkten *PFS* und *MRD-Negativitätsrate*.

In der Gesamtschau ergeben sich somit in der Nutzenkategorie **Morbidität** für beide Daratumumab-Kombinationen konsistent patientenrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Vorteile äußern sich insbesondere in einer verbesserten Krankheitssymptomatik. Über mehrere Symptomskalen hinweg zeigen sich konsistente und statistisch signifikante Effekte, die einen Zusatznutzen zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab zeigen. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird. Aufgrund des offenen Studiendesigns und des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials der patientenberichteten Endpunkte und der *Zeit bis zur nachfolgenden*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Myelomtherapie ergibt sich in der Nutzenkategorie **Morbidität** ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen. Unter Berücksichtigung der mit den Auswertungen der *Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung* und der Operationalisierung des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* verbundenen Limitationen ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und über mehrere *Funktionsskalen* hinweg konsistente und deutliche Effekte, die einen Zusatznutzen zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab zeigen. Diese Vorteile demonstrieren eine relevante langfristige Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns und des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials der patientenberichteten Endpunkte ergibt sich in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen. Unter Berücksichtigung der mit den Auswertungen der *Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung* verbundenen Limitationen ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Insgesamt ergibt sich aus beiden Studien POLLUX und CASTOR ein weitgehend konsistentes Nebenwirkungsprofil. Die UE sind größtenteils nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend, entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind überwiegend kontrollierbar und gut behandelbar. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Unterschiede bei der Rate *Schwerwiegender UE* oder der Therapieabbrüche aufgrund von UEs. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** für die Therapiekombinationen D-Rd und D-Vd.

Gesamtbewertung

Die Ergebnisse der finalen Datenschnitte der Studien POLLUX und CASTOR zeigen in der Gesamtschau nicht nur in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität übereinstimmend Vorteile für die Kombinationstherapien mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern liefern mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren erstmals reife Langzeitdaten, die eine Überlegenheit gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Rd bzw. Vd bestätigen. In beiden Studien wurde sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Median im Endpunkt *Gesamtüberleben* erreicht. Mit einer Differenz von 16 Monaten (Studie POLLUX) bzw. 11 Monaten (Studie CASTOR) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich eine deutliche Verlängerung der Lebensdauer in beiden Studien. Mit den signifikanten und gleichgerichteten Effekten im Endpunkt *Gesamtüberleben* zugunsten der Kombinationstherapien mit Daratumumab liegen deutlich konkludente Effekte vor. Zudem ergeben sich Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, denen keine Nachteile in der Verträglichkeit entgegenstehen, die zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. Damit bestätigen sich die Ergebnisse der initialen Nutzenbewertung. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ergibt sich insgesamt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit ein **Beleg für 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 D-Rd oder mit D-Vd kommen alle erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, 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)

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in der Erstlinientherapie kann das Multiple Myelom nur in einem geringen Anteil der Patienten geheilt werden. Bei Patienten im Rezidiv liegt das Gesamtüberleben im Median allgemein bei ca. zwei bis drei Jahren. Bei Patienten mit drei bis fünf Vortherapien liegt die Lebenserwartung unter einem Jahr. Es besteht daher ein großer therapeutischer Bedarf in der Rezidivsituation, für die sich der langfristige Überlebensvorteil in Studien mit langer Laufzeit nachweisen lässt.

Deckung des Bedarfs durch Daratumumab – Überlebensvorteil manifest nach 6 Jahren medianer Nachbeobachtung

Für die Kombinationen D-Rd und D-Vd können mit dem vorliegenden Nutzendossier aus den Studien POLLUX und CASTOR Daten zum Gesamtüberleben mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren gezeigt werden.

Diese bestätigen die Resultate aus früheren Datenschnitten: Die Daratumumab-basierten Dreifachkombinationen bewirken bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie ein verlängertes Gesamtüberleben bei stabiler Lebensqualität und einem bekannten und gut händelbaren Sicherheitsprofil. Die Daten zeigen, dass das Sterberisiko der Patienten gegenüber der Vergleichstherapie um 27 % (POLLUX) bzw. 26 % (CASTOR) reduziert werden konnte. Dieser Vorteil drückt sich auch im Vergleich der Mediane aus. So wurde der Median im Gesamtüberleben in der Studie POLLUX unter Therapie mit D-Rd circa 16 Monate später

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreicht als im Vergleichsarm, in der Studie CASTOR verlängerte die Therapie mit D-Vd das Leben der Patienten um knapp 11 Monate gegenüber der Vergleichstherapie.

Das positive Gesamtbild der Dreifachkombinationen mit Daratumumab in der Therapie des rezidiv/refraktären Multiplen Myeloms wird zusätzlich durch die positiven Ergebnisse in weiteren klinisch relevanten Endpunkten gestützt.

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)

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	Multiples Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	4.730-7.044
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

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	Multipl. Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	4.730-7.044
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 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	Multiples Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	<i>D-Rd</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 173.554,15 - 178.295,37 € <u>Folgejahre:</u> 115.473,55 - 118.153,37 €
A	Multiples Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	<i>D-Vd</i> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 155.930,14 - 160.259,08 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 - 78.184,60 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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	Multiples Myelom, mindestens eine vorherige Therapie	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	51.954,48 €
		Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		33.960,88 €
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		39.968,77 €
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 130.371,50 € <u>Folgejahre:</u> 118.246,34 €
		Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.969,77 € <u>Folgejahre:</u> 106.870,41 €
		Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.846,66 € <u>Folgejahre:</u> 180.675,54 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 173.554,15 - 178.295,37 € <u>Folgejahre:</u> 115.473,55 - 118.153,37 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 155.930,14 - 160.259,08 € <u>Folgejahre:</u> 75.504,78 - 78.184,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem 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.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder 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.
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (s. u. Interferenzen). Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen (IRRs, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) zu reduzieren, sind Hinweise zur Prämedikation und Medikationen nach den Infusionen zu beachten, einschließlich der Hinweise zur Infusionsgeschwindigkeit. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der jeweiligen Fachinformation aufgelistet:

Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Versäumte Dosis

Wurde eine geplante Dosis von Darzalex® versäumt, soll die Dosis so bald 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.

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel vor der Infusion

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

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, intravenös angewendet. Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des Kortikoids reduziert werden (60 mg orales oder intravenöses Methylprednisolon).
 - Kombinationstherapie:
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent), angewendet vor jeder Infusion von Darzalex®. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex®-Infusionstagen stattdessen als Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dexamethason wird vor der ersten Infusion von Darzalex® intravenös angewendet. Vor den anschließenden Infusionen kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzliche Kortikoide als Teil weiterer Hintergrundregime (z. B. Prednison) sollen an Darzalex[®]-Infusionstagen nicht eingenommen werden, wenn Patienten Dexamethason als Prämedikation erhalten haben.

- Antipyretika (650 bis 1000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel nach der Infusion

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

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

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

Prophylaxe einer Herpes Zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierÄltere 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.

ÜberwachungsmaßnahmenInfusionsbedingte Reaktionen

Darzalex® kann schwere IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein und es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. Alle Patienten sollen während der gesamten Infusion auf IRRs überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist die Überwachung nach der Infusion so lange fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind. In klinischen Studien wurden IRRs bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex® behandelten Patienten berichtet. Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meistens vom Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex® eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex® unterbrochen werden und bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Infusionsreaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex® ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation). Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach Darzalex®-Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine Anwendung entsprechender Arzneimittel (z. B. inhalative Kortikoide, kurz und lang wirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex® kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Die Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Eine verzögerte Anwendung von Darzalex®

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kann erforderlich sein, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Eine Dosisreduktion von Darzalex® wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

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

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringen Konzentrationen auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst. Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden. Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

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

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die Darzalex® erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Darzalex® bestimmt werden. Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit Darzalex® und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die unter Darzalex® eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit Darzalex® unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Darzalex®-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex[®] und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

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

Interferenz mit Serumprotein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung

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

Empfohlene Begleitmedikationen – 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®-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Empfohlene Begleitmedikationen – 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 lang wirksamer 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. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Körpergewicht (>120 kg)

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit 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 Kellnegative 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 Serumprotein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

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

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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