

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: 30.11.2023

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	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

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	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
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
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
D-Vd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
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
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikationsnummer
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
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
Vd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und 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

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)	1564467 11564473 16354059
ICD-10-GM-Code	C90.00; C90.01
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I21329: Myelozytom</p> <p>I116107: Plasmazellmyelom</p> <p>I21321: Reticulosis plasmacellularis</p> <p>I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung</p> <p>I31055: Hupert-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31063: IgA [Immunglobulin A]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31064: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31057: Kahler-Buzzolo-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31056: Kahler-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31054: Malignes Plasmom in kompletter Remission</p> <p>I116108: Medulläres Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31058: Morbus Kahler in kompletter Remission</p> <p>I31059: Multiples Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31051: Multiples Plasmazellenmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31062: Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31050: Myelomatose in kompletter Remission</p> <p>I31060: Myelozytom in kompletter Remission</p> <p>I116109: Plasmazellmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31061: Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31052: Reticulosis plasmacellularis in kompletter Remission</p> <p>I31053: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung in kompletter Remission</p>
--	---

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^b für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	31.08.2018 ^c	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. c: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. 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® 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.	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.	22.01.2020
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 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^c für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) <i>oder</i> • Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP) <i>oder</i> • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

c: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.

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

Für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, legt der G-BA in einer Information zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgangsnummer: 2021-B-299) im Nachgang zu einem mit dem G-BA durchgeführten Beratungsgespräch im Anwendungsgebiet zur besagten Kombination (Vorgangsnummer: 2018-B-090) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

- 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

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP).

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 finalen Datenschnitts der Zulassungsstudie ALCYONE abgeleitet, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison verglichen wird.

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
82,96 vs. 53,58 Monate HR = 0,65; 95 %-KI: [0,53; 0,80]; p < 0,0001
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Langzeitremission
D-VMP: 66/350 (18,9%) vs. VMP: 12/356 (3,4%) RR = 5,68; [3,12; 10,34]; p<0,0001
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Fatigue Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
45,93 vs. 17,05 Monate HR = 0,78; [0,61; 0,999]; p = 0,0488 <i>Schmerz Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i>
79,47 vs. 33,38 Monate HR = 0,75; [0,57; 0,98]; p = 0,0325
Progressionsfreies Überleben (PFS)
36,40 vs. 19,28 Monate HR = 0,43; [0,36; 0,51]; p < 0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
66,76 vs. 25,86 Monate HR= 0,37; [0,30; 0,45]; p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 85,78 vs. 44,45 Monate HR = 0,72; [0,54; 0,95]; p = 0,0226
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE
35,91 vs. 41,13 Monate HR= 1,17; [0,91; 1,50]; p = 0,2164
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3
0,61 vs. 0,95 Monate HR= 1,07; [0,90; 1,27]; p = 0,4586
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)
NA vs. NA Monate HR= 0,48; [0,26; 0,86]; p = 0,0134
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)
NA vs. 45,47 Monate HR= 0,81; [0,51; 1,29]; p = 0,3823
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen
Jegliche UE: n/N = 99/346 (28,6 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathien
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,96]; p = 0,0240
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anämie
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,0056
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Jegliche UE: 6,37 vs. 10,64 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,74]; p = 0,0005 Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : NA vs. 41,13 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,00; 2,03]; p = 0,0484 Schwerwiegende UE: NA vs. 41,13 Monate HR = 1,79; 95 %-KI: [1,23; 2,61]; p = 0,0024
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 3,27; 95 %-KI: [1,65; 6,47]; p = 0,0007
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Covid-19
Jegliche UE: n/N = 31/346 (9,0 %)
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum finalen Datenschnitt berichtet. b: Es sind ausschließlich die Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit signifikanten Unterschieden zugunsten oder zuungunsten des Behandlungsarms aufgeführt. Zusätzlich sind die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse <i>Infusionsreaktionen</i> und <i>Covid-19</i> aufgeführt, die nur im Behandlungsarm vorkommen konnten. Ausführliche Ergebnisse zu allen weiteren Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.11.3 aufgeführt. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs: versus.

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	Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^c oder Bortezomib, Melphalan und Prednison^c für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.		

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 über 7 Jahren gezeigt werden (86,74 Monate). Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 35 % (HR=0,65, 95 %-KI: [0,53; 0,80], p<0,0001). Dieser Vorteil drückt sich auch im Vergleich des medianen Gesamtüberlebens aus, das in der Studie ALCYONE unter der Therapie mit D-VMP ca. 30 Monate später erreicht wird als im Vergleichsarm. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von knapp 2,5 Jahren für Patienten im Daratumumab-Arm.

Dieses Ergebnis wird in der vom G-BA geforderten Sensitivitätsanalyse bestätigt (siehe Modul 4): Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des Erreichens der initial geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben mit Zensierung aller Patientinnen und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR=0,66, 95 %-KI: [0,53; 0,82]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 53,59 Monate im Kontrollarm. Das Ergebnis ist konsistent zur finalen Analyse.

Mit der finalen Analyse können für die Studie ALCYONE auf Basis einer hohen Ereignisrate und einer langen Nachbeobachtungszeit reife Daten mit hoch signifikanten Vorteilen im Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden, deren Ausmaß als erheblich betrachtet werden kann. Zudem wird die Ergebnissicherheit durch das Erreichen des medianen Gesamtüberlebens sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm erhöht. Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts Gesamtüberleben insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund der nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer von im Median fast 2,5 Jahren in der Studie ALCYONE ergibt sich für D-VMP gegenüber der Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Mortalität somit insgesamt ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Mit dem vorliegenden Nutzendossier können Langzeitdaten für das vorliegende Anwendungsgebiet mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren gezeigt werden, die es möglich machen, Langzeitremissionen der Patienten zu untersuchen. Im Behandlungsarm erreichen 66 (18,9%) Patienten und im Kontrollarm 12 (3,4%) Patienten eine *Langzeitremission* im Sinne eines mindestens kompletten Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,90, 95 %-KI: [3,61; 13,20]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR=5,68, 95 %-KI: [3,12; 10,34]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zum Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Insgesamt befinden sich in der Studie ALCYONE 78 (11%) Patienten in einer Langzeitremission.

Des Weiteren zeigen sich in der Studie ALCYONE in der *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* des Symptoms *Schmerz* und *Fatigue* Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Vorteile liegen in der Verlängerung der Zeit, bis die jeweilige Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Fatigue* eintritt, um ca. 46 Monate bzw. 28,9 Monate und in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Fatigue* um 25 % bzw. 22 %.

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 57 %.

In der Gesamtschau ergeben sich somit in der Nutzenkategorie Morbidität für die Daratumumab-Kombination signifikante patientenrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Vorteile äußern sich insbesondere in einer verbesserten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitssymptomatik und dem Erreichen von Langzeitremissionen. Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen insgesamt, dass die Betrachtung eines mindestens kompletten Ansprechens über mindestens 5 Jahre ein messbarer, klinisch aussagekräftiger Endpunkt ist, um Patienten in einer Langzeitremission zu identifizieren. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunkts Langzeitremission. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten erheblichen und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ALCYONE zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein signifikanter Vorteil im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand*. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 85,78 Monate und im Kontrollarm 44,45 Monate. Es ergeben sich signifikante Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 41 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung zu erleiden, um 28 %.

Es wird somit deutlich, dass sich die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität in Vorteilen in der Lebensqualität für Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab widerspiegeln. Dieser Vorteil drückt sich in einer relevanten, langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der Studie ALCYONE zeigt sich zum finalen Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente). Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich somit keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schweren Unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bzw. bei den *Therapieabbrüchen*.

Bei der Gesamtrate der ergänzend dargestellten *Jeglichen UE* ergibt sich für die Studie ALCYONE ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Darüber hinaus ergibt sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ein statistisch signifikanter Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um 52% reduziert.

Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der Studie ALCYONE 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 AESI sind bekannt und gut behandelbar. Die *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*, zeigen eine deutliche Risikoreduktion um 52 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In der Studie ALCYONE zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Nutzenkategorie Verträglichkeit Vor- und Nachteile. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen im Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* sowie aufgrund der Verringerung von *Anämien* und *Peripheren Neuropathien* ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

Gesamtbewertung

Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie ALCYONE zeigen in der Gesamtschau nicht nur in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität übereinstimmend Vorteile für die Kombinationstherapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern liefern mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 7 Jahren erstmals reife Langzeitdaten, die eine deutliche Überlegenheit gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien VMP bestätigen.

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm wurde das mediane *Gesamtüberleben* erreicht. In der Studie ALCYONE kann für D-VMP gegenüber der Vergleichstherapie eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von im Median fast 2,5 Jahren gezeigt werden.

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich signifikante Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Fatigue*, die in Einklang mit den Vorteilen der Lebensqualität im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* stehen. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, die Nachteile überwiegt.

Damit bestätigen sich nicht nur die Ergebnisse der initialen Nutzenbewertung, sondern es zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche und nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit ein **Hinweis für einen erheblichen 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 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)

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert. Mittlerweile steht, insbesondere in den hinteren Therapielinien, eine Vielzahl an Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, um die Erkrankung zu behandeln. In der ersten Therapielinie hat sich gezeigt, dass Kombinationen mit Daratumumab, sowohl bei ASCT-geeigneten als auch ASCT-ungeeigneten Patienten, einen großen therapeutischen Fortschritt bringen. In vier RCTs haben die Auswertungen der Langzeitdaten den OS-Vorteil der Kombination mit Daratumumab bestätigt. Das gilt für D-Rd und D-Vd in der Rezidivtherapie, sowie D-Rd, D-VMP und in der Erstlinientherapie. Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, die die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage stellen. Als Resultat der immer besseren Therapieergebnisse in der Behandlung des Multiplen Myeloms wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend das Thema „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert.

Das Erreichen eines tiefen Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert, weshalb in den letzten Jahren der Zustand eines tiefen und anhaltenden Ansprechens als erste Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert wurde. Auch in der S3-Leitlinie wird das Erreichen einer klinischen CR bzw. das Erreichen einer bestätigten CR als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist. In der Literatur werden verschiedene Heilungs-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Remission in Smouldering Multiple Myeloma (SMM)- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert. Damit einher geht die Frage, welche Kriterien in Zukunft geeignet sind, um Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als potenziell heilbar klassifizieren zu können. Bereits heute ist Ansprechen ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter.

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

Um das Potenzial von Therapieregimen als möglicherweise kurative Therapie abschätzen zu können, sind Studien mit langer Laufzeit erforderlich. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als sieben Jahren erlaubt die Studie ALCYONE, das Thema „Heilung im Multiplen Myelom“ anhand randomisierter, kontrollierter Langzeitdaten in einer ASCT-ungeeigneten Studienpopulation zu beleuchten. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission durch ein anhaltendes tiefes Ansprechen erreichen, was man als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnen kann.

In der Gesamtpopulation (N = 706) der Studie ALCYONE erreichen 78 (11,0 %) Patienten ein mindestens komplettes Ansprechen (\geq CR) gemäß IMWG-Kriterien über eine Dauer von mindestens 5 Jahre, 66 im D-VMP-Arm ($66/350 = 18,9\%$) und 12 im VMP-Arm ($12/356 = 3,4\%$). Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für die Gruppe der Patienten mit mindestens komplettem Ansprechen (\geq CR) über eine Dauer von mindestens 5 Jahren zeigt sich im Verlauf ab Jahr 5 eine günstigere Entwicklung als bei Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllen. Durch die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP kann das Gesamtüberleben erheblich um im Median 29,4 Monate verlängert werden. Außerdem erreicht ein substanzieller Anteil der Studienpopulation insgesamt und ein signifikant größerer Anteil der Patienten im D-VMP-Arm durch ein anhaltendes tiefes Ansprechen eine Langzeitremission.

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^b für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.447 bis 3.680
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.</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^b 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 erheblichen Zusatznutzen	3.447 bis 3.680
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.</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^b für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.554,48 € - 141.721,62 € <u>Folgejahre:</u> 74.216,48 € - 77.269,79 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.</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^b für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 132.176,41 € -137.578,42 € <u>Folgejahre:</u> 75.221,51 € -78.274,82 €
		Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		14.555,02 €
		Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison		25.380,83 €
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		1.180,14 €
		Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 10.031,39 € <u>Folgejahre:</u> 1.180,14 €
		Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason		23.003,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.				

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.

Darzalex[®] ist indiziert:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordern entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. 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 (Details siehe Fachinformation). Obstruktive chronische Pulmonalerkrankungen bedürfen einer besonderen Berücksichtigung. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen, gegebenenfalls kann eine verzögerte Anwendung erforderlich sein. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. 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 mögliche 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex[®] behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen.

- 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.
- Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420, siehe Abschnitt 2 der Fachinformation). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.