

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.02.2025

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.....	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	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 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: 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
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
ASK	Arzneistoffkatalog
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-VCd	Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ID	Identifikationsnummer
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MCS	Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MOD-PFS	Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival)
NA	Nicht verfügbar
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCS	Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Clinical Trial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SF 36v2	36 Item Short Form Health Survey Version 2
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
vs	versus
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

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:	Johnson & Johnson
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)	16354059 (1.800 mg Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	Systemische AL-Amyloidose: Es existiert kein eindeutig dieser Indikation zugeordneter ICD-Code: E85.9.
Alpha-ID	Systemische AL-Amyloidose: I129342: AL-Amyloidose I129344: Leichtkettenamyloidose
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; 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 Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL)Amyloidose.	Decision date: 21.06.2021 Notification date: 23.06.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. 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 <i>Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem <i>Multiplen Myelom</i> , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	21.10.2024
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Pomalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit <i>Multiplem Myelom</i> , 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.	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem <i>Multiplen Myelom</i> , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	20.01.2020
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib, Melphalan und Prednison</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem <i>Multiplen Myelom</i> , die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	19.11.2019 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) 31.08.2018 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit <i>Multiplem Myelom</i> , die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als <i>Monotherapie</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem <i>Multiplen Myelom</i> , die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016
Abkürzungen: 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	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	<p>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <p><u>Bortezomib/ Cyclophosphamid/Dexamethason</u>, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/Dexamethason, Lenalidomid/Dexamethason, Melphalan/Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.</p> <p>Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.“</p>

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 Unterstreichungen zu markieren. Abkürzungen: AL- Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Aufgrund der Befristung der Nutzenbewertung vom 20. Januar 2022 auf die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ergibt sich allein der Vergleich mit VCd als für die Fragestellung geeignet.

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 multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie ANDROMEDA abgeleitet, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason verglichen wird. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen unterscheiden.

Der Zusatznutzen wird von den Ergebnissen des 2. Datenschnitts (17.04.2024) abgeleitet. Für diesen Datenschnitt liegen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aller Nutzenkategorien vor. Mit einer medianen Beobachtungszeit im Gesamtüberleben von 61,4 Monaten (D-VCd: 61,9 Monate; VCd: 60,9 Monate) liegen reife Daten vor, von denen valide Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden können. Der finale Datenschnitt (15.11.2024) wird für die Endpunkte der Mortalität und Verträglichkeit ergänzend zur Bestätigung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts dargestellt. Es zeigen sich im finalen Datenschnitt keine vom 2. Datenschnitt abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 2. Datenschnitt (17.04.2024)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2. Datenschnitt (17.04.2024) NA vs. NA Monate HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129
Finaler Datenschnitt (15.11.2024) – ergänzend dargestellt NA vs. NA Monate HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0114
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zu einer schweren Organschädigung
NA vs. NA Monate HR=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0203 / Log-rank p=0,0110
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte
23,00 vs. 46,75 Monate HR=1,44 [1,02; 2,04]; p=0,0403
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue – Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte
2,92 vs. 4,93 Monate HR=1,38 [1,06; 1,80]; p=0,0165
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte
11,79 vs. NA Monate HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0280
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
29,04 vs. 3,81 Monate HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ Einzelitems – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Morbidität Ergänzend dargestellte Endpunkte
Erreichen des CHR
3,09 vs. 9,69 Monate HR=2,51 [1,77; 3,57]; p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Erreichen des Organansprechens</p> <p>Erreichen des kardialen Ansprechens 7,42 vs. NA Monate HR=1,92 [1,32; 2,79]; p=0,0006</p> <p>Erreichen des renalen Ansprechens 2,40 vs. 18,64 Monate HR=2,38 [1,69; 3,35]; p<0,0001</p> <p>Erreichen des hepatischen Ansprechens 9,49 vs. NA Monate HR=3,34 [0,31; 36,08]; p=0,3204</p>
<p>Erreichen der Organprogression</p> <p>Erreichen der kardialen Progression 48,46 vs. 26,02 Monate HR=0,60 [0,41; 0,88]; p=0,0086</p> <p>Erreichen der renalen Progression NA vs. 32,53 Monate HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0029</p> <p>Erreichen der hepatischen Progression NA vs. NA Monate HR=1,46 [0,33; 6,43]; p=0,6165</p>
<p style="text-align: center;">Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>
<p>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung/ Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte</p>
<p>Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung</p>
<p>SF-36v2 PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte</p>
<p>65,58 vs. NA Monate HR=1,67 [1,09; 2,55]; p=0,0175</p>
<p>SF-36v2 PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte</p>
<p>Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung</p>
<p>SF-36v2 MCS – Verbesserung/Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte</p>
<p>Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen
Jegliche UE
0,10 vs. 0,18 Monate HR=1,16 [0,94; 1,43]; p=0,1824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
3,61 vs. 3,48 Monate HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9339
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)
NA vs. NA Monate HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333
UE von besonderem Interesse
<i>Infusionsreaktionen</i> Jegliche UE 7,3%
<i>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> Jegliche UE 11,4%
<i>SMQ Blutungen</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> Jegliche UE 6,14 vs. NA Monate HR=1,36 [1,00; 1,84]; p=0,0486
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> Jegliche UE 14,85 vs. NA Monate HR=2,00 [1,37; 2,92]; p=0,0003

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></p> <p><i>Jegliche UE</i></p> <p>12,39 vs. NA Monate</p> <p>HR=1,54 [1,08; 2,19]; p=0,0167</p>
<p>PT <i>Tremor</i></p> <p><i>Jegliche UE</i></p> <p>NA vs. NA Monate</p> <p>HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414</p>
<p>PT <i>Husten mit Auswurf</i></p> <p><i>Jegliche UE</i></p> <p>NA vs. NA Monate</p> <p>HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409</p>
<p>PT <i>Hypokaliämie</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>NA vs. NA Monate</p> <p>HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495</p>
<p>Abkürzungen: CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); NA: Nicht verfügbar; PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SF-36v2: Short Form Health Survey 36 Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: versus</p>

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

In der Gesamtschau zeigt sich ein konsistentes Bild der Vorteile des Behandlungsarms mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm zwischen den verblindet und den nicht verblindet erhobenen Endpunkten. Ebenso zeigt sich ein konsistentes Bild der Ergebnisse zwischen den Datenschnitten. Die Ergebnisse der Erstbewertung werden durch den zweiten sowie den finalen Datenschnitt bestätigt. Im Vergleich zum 1. Datenschnitt (14.02.2020) hat sich die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben mit dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) um 50,0 Monate (bzw. 56,8 Monate im Vergleich zum finalen Datenschnitt (15.11.2024)) erhöht. Daher ist die Aussagekraft der Studie ANDROMEDA für die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, hoch.

Mortalität

In der Studie ANDROMEDA sind zum 2. Datenschnitt im Behandlungsarm mit Daratumumab 23,6 % der Patienten und im Kontrollarm 34,2 % der Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 61,4 Monaten können valide Aussagen aus den Daten zum *Gesamtüberleben* abgeleitet werden. In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für das *Gesamtüberleben* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129). Die Kombination mit Daratumumab reduziert gegenüber VCd das Risiko zu versterben um 38 %. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden mit dem ergänzend dargestellten finalen Datenschnitt, der eine mediane Beobachtungsdauer von 68,2 Monaten aufweist, bestätigt (HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0114). Der Effektschätzer und das Konfidenzintervall bleiben stabil auf dem gleichen Niveau. Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Ergebnissicherheit zum Überlebensvorteil durch den Behandlungsarm mit Daratumumab.

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der **Nutzenkategorie Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie durch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Gesamtschau der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* wird als Teil des Endpunktes MOD-PFS von einem unabhängigen, verblindeten Bewertungsgremium bestimmt. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt niedrig. Vor dem Hintergrund des verblindet erhobenen Endpunkts und der konsistenten Ergebnisse zwischen den ergänzend dargestellten organbezogenen Endpunkten als auch von unverblindet erhobener patientenberichteter Symptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Mit einer um ca. 50 Monate längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der Studie ANDROMEDA und mehr Ereignissen im Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ergibt sich im vorliegenden präspezifizierten 2. Datenschnitt eine reifere Datenlage, die der Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als *Hinweis* entspricht. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, aus der sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein Vorteil in der *Summenskala Körperliche Gesundheit (PCS)*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Mortalität und Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In den *Gesamtraten* der unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In dem PT *Hypokaliämie* zeigt sich ein Vorteil in *Schweren UE (CTCAE- Grad ≥ 3)* für den Behandlungsarm mit Daratumumab.

Dem gegenüber stehen Nachteile in *Jeglichen UE* für die UE von besonderem Interesse *Infusionsreaktionen, Lokale Reaktionen an der Einstichstelle* und *SMQ Blutungen* sowie die *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, die *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, PT *Tremor* und PT *Husten mit Auswurf*. Bei den meisten Ereignissen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1-2. Diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt sind. Für keines der aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind statistisch signifikante Unterschiede mit *Schweren UE*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegenden UE* oder *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 *Therapiekomponente und alle Therapiekomponenten*), berichtet. Nur in Einzelfällen werden solche Schweregrade für einen der Studienarme berichtet.

Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und demjenigen von VCd. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen.

Im finalen Datenschnitt treten keine neuen Sicherheitsereignisse im Vergleich zum 2. Datenschnitt auf.

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu VCd führt zu keinen weiteren klinisch relevanten Nebenwirkungen. Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA **kein Beleg für einen Zusatznutzen** in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit**.

Gesamtschau

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

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, Cyclophosphamid und Dexamethason kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose 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)

Sowohl bei der AL-Amyloidose als auch beim Multiplen Myelom sind die abnormen Plasmazellen die Ursache der Erkrankung. Daher und aufgrund fehlender Zulassungen wurden vor Zulassung von D-VCD die Behandlungsregime zur Therapie des Multiplen Myeloms in modifizierter Form auch in der AL-Amyloidose eingesetzt. Durch den off-label-Einsatz der Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms konnte im vergangenen Jahrzehnt zwar Fortschritte in den Ansprechraten und im Gesamtüberleben erreicht werden. Aufgrund der weiterhin schlechten Prognose werden jedoch wirksamere und auch zugelassene Therapieansätze benötigt.

Die medikamentösen Therapien sollten eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten bewirken und gemäß des Therapieziels weitere Amyloidablagerungen verhindern. Dies führt zu einer Verhinderung von schweren Organschäden und einer Verbesserung der Organfunktion, was wiederum mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist. Da die eingeschränkte Organfunktion und vor allem schwere Organschäden mit einer großen Symptomlast und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen, ist die Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ebenfalls ein wichtiges Therapieziel.

Für AL-Amyloidose-Patienten bedarf es demnach einer zugelassenen Erstlinientherapie, welche Organschädigung verhindert, die Organfunktion verbessert und somit in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konsequenz das Gesamtüberleben verlängert sowie dabei Symptome und Lebensqualität verbessert ohne Einschränkungen in der Sicherheit zu verursachen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Die Bindung von Daratumumab an CD38, das in besonders hoher Dichte auf den klonalen Plasmazellen der AL-Amyloidose exprimiert wird, führt dazu, dass diese klonalen Plasmazellen angegriffen und eradiziert werden. Das wiederum führt zu einer Reduktion der Amyloid-bildenden Leichtketten. Mit Daratumumab steht nun die bislang einzige zielgerichtete und zugelassene Therapie für die Behandlung der AL-Amyloidose zur Verfügung.

Daratumumab verlängert das Gesamtüberleben

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

Durch das Verhindern dieser Ablagerungen und durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten können schwere Organschädigungen vermieden und eine Verbesserung der Organfunktion erreicht werden. Die Verbesserung der kardialen Funktion ist dabei von besonderer Bedeutung, da ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Organschäden am größten ist. Der Zusammenhang zwischen kardialem Ansprechen und dem Gesamtüberleben konnte in mehreren Studien mit AL-Amyloidose Patienten belegt werden.

Nachdem im primären Datenschnitt der Studie ANDROMEDA eine Verhinderung schwerer Organschädigungen und eine Verbesserung der kardialen Funktion bewiesen wurde, können nun im finalen Datenschnitt mit einer medianen Beobachtungszeit von 61,4 Monaten diese Ergebnisse bekräftigt und die damit einhergehende und im Nutzenbewertungsverfahren 021-08-01-D-715 diskutierte Verlängerung des Gesamtüberleben bestätigt werden.

Auch im praktischen Alltag wird die Überlegenheit von D-VCd hinsichtlich des Gesamtüberlebens bewiesen. In einer retrospektiven Studie wurden an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota zwischen 2018 und 2022 147 Patienten mit D-VCd und 214 Patienten mit VCd untersucht. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren war dabei statistisch signifikant zum Vorteil von D-VCd (HR: 0,53 [0,36; 0,79], p=0,003).

Verminderung der Symptomlast und Verbesserung der Lebensqualität durch die Hinzunahme von Daratumumab

D-VCd führt zu einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung der Dyspnoe. Dies wird durch die Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala erhobenen Gesundheitszustandes bei einer Hinzunahme von Daratumumab bestätigt. Zudem führt die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu einer Verzögerung der Verschlechterung eines

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kribbelns an Händen und Füßen. Weiterhin führt D-VCd zu einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und der Emotionalen Funktion.

Diese Verbesserungen in der Lebensqualität spiegeln die oben beschriebenen Vorteile in der Organfunktion und der Symptomatik wider.

Hinzunahme von Daratumumab zeigt keine neuen Sicherheitssignale

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich im Vergleich zum ersten Datenschnitt auch bei längerer medianer Behandlungsdauer (1. Datenschnitt 10,58 Monate vs. Finaler Datenschnitt 21,3 Monate) keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und VCd wird bestätigt.

Gesamtschau

Daratumumab deckt den hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, schnell wirksamen und verträglichen Therapie und verbessert das Wohlbefinden der Patienten: Die Hinzunahme von Daratumumab zu der Kombination VCd führt zu Vorteilen in allen Nutzenkategorien ohne klinisch relevante zusätzliche Nebenwirkungen. Die Kombination mit Daratumumab reduziert das Risiko zu versterben um 38 % gegenüber VCd. Konsistent dazu ist die Verhinderung von Organschäden, die Verbesserung der Organfunktion und die patientenberichtete Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität

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	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	500 bis 1.220
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCD geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	500 bis 1.220
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</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	Neu diagnostizierte AL- Amyloidose	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 146.090,53 € - 146.159,68 € <u>Folgejahr:</u> 77.369,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	Patientenindividuelle Therapie	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose.				

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.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Oktober 2024).

Die Angaben der Darzalex® Fachinformation sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dokuments zugelassen ist, somit auch auf das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet.

Bewertungsgegenständliches Anwendungsgebiet

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entsprechende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden (Details siehe Darzalex® Fachinformation). Nach der Injektion sind ebenfalls entsprechende Arzneimittel vorgesehen (Details siehe Darzalex® Fachinformation). Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

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

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

Risikomanagement-Plan

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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