

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 3 A

AL-Amyloidose

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

Stand: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	97

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	98
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	101
Anhang 3-A:	Suchstrategien – systematische Literaturrecherche.....	102
Anhang 3-B:	Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (systematische Literaturrecherche).....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kardiale Stadieneinteilung.....	21
Tabelle 3-2: Renale Stadieneinteilung	21
Tabelle 3-3: Merkmale der eingeschlossenen Studien basierend auf einer systematischen Literaturrecherche	30
Tabelle 3-4: Fortschreibung der Prävalenzen bis zum Jahr 2025	31
Tabelle 3-5: Berechnung des durchschnittlichen Geschlechterverhältnisses der Prävalenz basierend auf publizierten Daten.....	32
Tabelle 3-6 Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2025 (Prävalenz)	32
Tabelle 3-7: Fortschreibung der publizierten Inzidenzen bis zum Jahr 2025	34
Tabelle 3-8: Berechnung des durchschnittlichen Geschlechterverhältnisses der Inzidenz basierend auf publizierten Inzidenzen.....	35
Tabelle 3-9: Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2024 (Inzidenz)	35
Tabelle 3-10: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-12: Anteil der Personen in der GKV im Jahr 2025	40
Tabelle 3-13: Prognose der Anzahl der GKV Zielpopulation bis zum Jahr 2030	41
Tabelle 3-14: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	42
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-16: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3	45
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	67
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68

Tabelle 3-24: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	76
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	77
Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	77
Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	78
Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	79
Tabelle 3-29: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a	80
Tabelle 3-30: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	90
Tabelle 3-31: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	92
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96
Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	100
Tabelle 3-34: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen.....	104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation.....	38
Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3..	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CTIS	Clinical Trials Information System
cTnI	cardiac troponin I
cTnT	cardiac troponin T
d. h.	das heißt
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHPC	Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe (Direct Healthcare Professional Communication)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTT	Dithiothreitol
D-VCd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason
E420	Sorbitol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	Liste der Referenzdaten und Frequenzen für PSUR. Einreichungen (European Union Reference Dates)
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HFI	hereditäre Fructoseintoleranz
hsTnT	high-sensitivity cardiac troponin T
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LPI	Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (last patient in)
LPFV	Datum, an dem der letzte Patient die erste Visite hatte (last patient first visit)
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mAb	monoklonaler Antikörper
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
max.	maximal
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n	Anzahl
N	Anzahl
N	Normgröße
N/A	nicht verfügbar
NCT	National Clinical Trial
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post-authorisation efficacy study
Pd	Pomalidomid und Dexamethason
pg	Pikogramm
PSUR	Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)

Abkürzung	Bedeutung
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
Rh(D)	Rhesusfaktor D
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
s.	siehe
SAS	statistisches Analysesystem (Statistical Analysis System)
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SPE	Serum-Protein Elektrophorese
St	Stück
Tbl.	Tabletten
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VMDEX	Bortezomib+Melphalan+Dexamethason
VMP	Bortezomib+Melphalan+Prednison
vs.	versus
VTd	Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung lautet:

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in der Erstbewertung (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) für das oben genannte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt (2):

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

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

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder

nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionschemotherapie erhalten.“

Für die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ist der Nutzenbeschluss vom 20. Januar 2022 bis zum 1. März 2025 befristet. Die Befristung wird insbesondere mit der geringen Anzahl an Mortalitätsereignissen in dem der Erstbewertung zugrundeliegenden Datenschnitt der Studie ANDROMEDA begründet, weshalb der G-BA die Einreichung der finalen Daten zum Gesamtüberleben, Schwere Organschädigung und allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Studie ANDROMEDA beschlossen hat.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zur Anwendung von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet haben zwei Beratungsgespräche stattgefunden (Vorgangsnummer 2016-B-067 am 27. Juli 2016 und Vorgangsnummer 2020-B-224, bzw. 2020-B-229 am 08. Oktober 2020) (3, 4). Es wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zVT festgelegt und im Beschluss der Erstbewertung vom 20. Januar 2022 (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) (5) bestätigt:

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

In seiner Begründung der zVT führt der G-BA aus (5):

„Zusammengenommen werden in Leitlinien und den vorliegenden schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, folgende Kombinationstherapien als Therapieoptionen genannt, deren Auswahl insbesondere unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden zu treffen ist. Hierzu zählen:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Bortezomib ± Dexamethason
- Bortezomib + Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason

- Lenalidomid + Dexamethason
- Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason.

Bei Ansprechen auf diese initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) anzuschließen. Insbesondere in Abhängigkeit des initialen Plasmazellanteils im Knochenmark kann jedoch auch eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT (d. h. ohne vorherige Induktion) angezeigt sein. Entsprechend sollten Patientinnen und Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine ASZT grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionschemotherapie erhalten.“

Gemäß Kapitel 5 § 6 Absatz (Abs.) 2 S. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (6) ist bei der Festlegung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich *ohne das zu bewertende Arzneimittel* (hier: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd)) darstellen würde.

Da mit D-VCd erstmals eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte und seitdem keine weiteren Therapieoptionen zugelassen wurden, gleicht die abzustellende Versorgungssituation bezüglich der vorhandenen Therapieoptionen derjenigen Versorgungssituation, wie sie sich vor Zulassung bzw. zum letzten Nutzenbewertungsverfahren 2021-08-01-D-715 dargestellt hat.

Nach der Zulassung der Studie ANDROMEDA erfolgte eine Änderung der Onkopedia-Leitlinie dahingehend, dass die Kombination bestehend aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) durch D-VCd ersetzt wurde (7, 8).

Da es keine Neuerungen in Form von Zulassungen seit dem letzten Nutzenbewertungsverfahren gab und VCd ohne D-VCd weiterhin als valide Therapieoption anzusehen ist, entspricht die in der Erstbewertung bestimmte patientenindividuelle Therapie unter Einbezug aller damals benannten Therapiekombinationen der Versorgungssituation, auf die in der erneuten Nutzenbewertung abzustellen ist.

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 die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ergibt sich allein der Vergleich mit VCd als für die Fragestellung geeignet.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die angeführten Informationen sind der Fachinformation von Daratumumab, der Onkopedia-Leitlinie, der AM-NutzenV und dem Beschluss sowie tragenden Gründen des Verfahrens 2021-08-01-D-715 entnommen (1, 2, 5-8).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024. 2024.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason). Datum: 20. Januar 2022. 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5236/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_BAnz.pdf.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-067 Daratumumab zur Behandlung der systemischen Leichtketten-Amyloidose. Datum: 29.08.2016. 2016.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-224 und 2020-B-229 Daratumumab zur Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose. Datum: 7. Dezember 2020. 2020.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason. Datum: 20. Januar 2022. 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8183/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_TrG.pdf.
6. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 19.11.2024. 2024 [Abgerufen am: 28.01.2025]. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
7. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). 2020 [Abgerufen am: 12.12.2024]. www.onkopedia.com.
8. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) -Amyloidose). 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. www.onkopedia.com.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die systemische Leichtketten (AL-)Amyloidose

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

Aktuell sind über 30 Proteine bekannt, die sich als extrazelluläre Amyloidfibrillen ablagern können, wobei zwischen einer systemischen (Produktions- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisierten (Produktions- und Ablagerungsort identisch) Erkrankung unterschieden wird (1). Die häufigste Form der systemischen Amyloidose ist die Leichtketten-Amyloidose (im Folgenden AL-Amyloidose) (2, 3).

Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (2, 4). In 90 % der Patienten liegt ursächlich eine Plasmazelldyskrasie mit monoklonaler Gammopathie vor, nur etwa 10 % der Patienten entwickeln eine AL-Amyloidose im Rahmen eines Multiplen Myeloms oder eines B-Zell-Lymphoms (5, 6).

Bei der AL-Amyloidose produzieren veränderte Plasmazellen vermehrt Teile von Antikörpern, sogenannte leichte Immunglobulin-Ketten (7). Diese von den klonalen Plasmazellen gebildeten amyloidogenen leichten Ketten sind durch zwei Mechanismen schädlich für den Organismus:

Direkte Toxizität

Die amyloidogenen leichten Ketten können direkt das Herz in seiner Funktion schwächen; sie verursachen erhöhten zellulären oxidativen Stress im Herzmuskel, was die Fähigkeit des Herzmuskels sich zusammenzuziehen beeinträchtigt und daher eine Kardiotoxizität bewirkt (8-10).

Amyloidablagerungen

Durch eine Fehlfaltung der amyloidogenen freien leichten Ketten werden Teile der Eiweißstruktur der Ketten freigelegt, welche zu Amyloidablagerungen führen können (11).

Diese Amyloidablagerungen können in allen Organen mit Ausnahme des zentralen Nervensystems auftreten (7) und verursachen eine fortschreitende Organfunktionseinschränkung bis hin zum Organversagen (12-15).

Klinisches Erscheinungsbild

Für jeden Patienten hängen die Symptome davon ab, welche Organe von den Amyloidablagerungen betroffen sind (16). Die Symptomatik der AL-Amyloidose ist daher äußerst heterogen (17). Die eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (18, 19).

Allgemeinsymptome

Die mit der AL-Amyloidose verbundenen Allgemeinsymptome sind oft unspezifisch und umfassen Müdigkeit, Wassereinlagerungen im Gewebe, Gewichtsverlust, Atemnot bei Belastung und niedrigen Blutdruck insbesondere beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen (12).

Auswirkungen auf die Organe

Herz

Die Manifestation im Herzen ist die häufigste Organbeteiligung der AL-Amyloidose und betrifft etwa 60 % bis 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (15). Das Ausmaß der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (15, 17, 20).

Klinisch ist die Herzbeteiligung gekennzeichnet durch Symptome einer Herzinsuffizienz mit Atemnot bei Belastung und ggf. in Ruhe, Ödemen und Pleuraergüssen (21). Auch Herzrhythmusstörungen können auftreten und Schwindel, Synkopen oder einen plötzlichen Herztod verursachen. Durch die Amyloidablagerungen um die und in den kleinen Arteriolen des Herzens kann die Blutversorgung des Herzmuskels eingeschränkt werden und Angina pectoris oder einen Herzinfarkt auslösen (21).

Niere

Eine Nierenbeteiligung der AL-Amyloidose tritt bei ca. 50-70 % der Patienten auf (7). Die Manifestation verursacht häufig eine Proteinurie, d. h. einen Verlust von größeren Mengen an wichtigen Eiweißmolekülen über den Urin, bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (22). Wenn die AL-Amyloidose nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit fort (22).

Zusammen mit der fortgeschrittenen kardialen Beteiligung ist die Nierenerkrankung im Endstadium die Haupttodesursache bei Patienten mit AL-Amyloidose (23, 24).

Weitere Organe

Neben den Amyloidablagerungen in den lebenswichtigen Organen Herz und Niere und den damit verbundenen Funktionseinschränkungen bis hin zum Endorganschaden wird die Lebensqualität auch durch weitere Manifestationen der Amyloidablagerungen stark eingeschränkt. Amyloidablagerungen können weiterhin in der Leber (ca. 20 % der Patienten), im Gastro-Intestinal Trakt (ca. 10 % der Patienten), im peripheren Nervensystem (ca. 17-35 % der Patienten) sowie in der Haut (ca. 15-30 % der Patienten) auftreten (7, 25-29).

Diagnosestellung

Die AL-Amyloidose wird oft spät erkannt, in fast 40 % der Fälle wird die Erkrankung erst ein Jahr nach Beginn der Symptome diagnostiziert (30). Durch die späte Diagnosestellung liegt bei ca. 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein bereits fortgeschrittener, irreversibler Schaden der lebenswichtigen Organe vor. Diese Patienten mit einem bereits bei Diagnosestellung fortgeschrittenem Organschaden sterben innerhalb von 12 Monaten (31). Das Ausmaß der Herzbeteiligung hat hierbei den wichtigsten Einfluss auf das Überleben der Patienten (17, 20).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (9, 32).

Die Diagnose einer AL-Amyloidose kann nur histologisch durch den Nachweis von Amyloidablagerungen in Gewebebiopsien gestellt werden. Die Ablagerung von Amyloid wird unter Verwendung von Thioflavinfarbstoffen bestätigt. Sobald Amyloidablagerungen in histologischen Abschnitten nachgewiesen wurden, muss der Amyloid-Subtyp bestimmt werden. Akzeptierte Methoden hierfür sind Immunhistochemie, Immunelektronen Mikroskopie und Massenspektrometrie (33).

Stadieneinteilung

Bei der systemischen AL-Amyloidose ist die Herzbeteiligung die Hauptdeterminante für das Überleben und ein wichtiger Faktor für die Therapiewahl. Das Überleben hängt auch von dem Erreichen einer hämatologischen Remission ab, da die amyloidogenen freien Leichtketten direkt und als Amyloidablagerung eine Organfunktionsstörung verursachen. Wenn eine Behandlung der AL-Amyloidose nicht zeitnah und effektiv wirkungsvoll ist, schreiten die Organfunktionsstörungen voran und führen schließlich zum Tod (16).

Kardiale Stadieneinteilung

Da die Schwere der Herzbeteiligung die Morbidität und Mortalität von AL-Amyloidose Patienten stark beeinflusst, ist das Überleben der Patienten in den verschiedenen Stadien äußerst heterogen (34). Neben der Klassifikation des Grads der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA), gibt es den negativen prognostischen Wert der kardialen Biomarker Troponin und N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (Nterminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP). Dieser spiegelt die

Herzmuskelschädigung und Volumenbelastung des Herzens wider, ist durch verschiedene Studien validiert und findet Eingang in die europäische Modifikation der kardialen Stadieneinteilung gemäß Mayo (34):

Tabelle 3-1: Kardiale Stadieneinteilung

Staging System	Parameter und Grenzwerte	Stadien	Überleben (Monate)
Europäische Modifikation von Mayo Clinic 2004	Für NT-proBNP: NT-proBNP >332 ng/l; für Troponin: hsTnT >54 pg/ml oder cTnT >0,035 µg/l oder cTnI >0,1 µg/l.	I: Kein Grenzwert überschritten	130
		II: Ein Grenzwert überschritten	54
		IIIa: Beide Grenzwerte überschritten, NT-proBNP <8,500 ng/l	24
		IIIb: Beide Grenzwerte überschritten, NT-proBNP >8,500 ng/l	4
Abkürzungen: cTnI: cardiac troponin I; cTnT: cardiac troponin T; hsTnT: high-sensitivity cardiac troponin T; l: Liter; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide; pg: Pikogramm; µg: Mikrogramm. Quelle: (35)			

Renale Stadieneinteilung

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

Tabelle 3-2: Renale Stadieneinteilung

Staging System	Parameter und Grenzwerte	Stadien	Risiko Dialysepflichtigkeit innerhalb 2 Jahren
Palladini et al. 2014 Palladini et al. 2016	eGFR <50 ml/min per 1,73 m² Proteinurie >5g/24 h	I: Kein Grenzwert überschritten	0-3 %
		II: Ein Grenzwert überschritten	11-25 %
		III: Beide Grenzwerte überschritten	60-73 %
Abkürzungen: eGFR: estimated glomerular filtration rate. Quelle: (17, 36)			

Risikokategorien

Die beschriebenen Risikofaktoren, allen voran die Herzbeteiligung und das damit einhergehende kardiale Stadium führen in der Onkopedia-Leitlinie und nach Palladini et al. zu einer Einteilung der Patienten in der Ersttherapie in drei Risikokategorien, wovon sich die Therapiewahl ableiten lässt (5, 16).

Gemäß der Onkopedia-Leitlinie sind in der niedrigen Risikokategorie ungefähr 20 % der Patienten mit AL-Amyloidose anzutreffen. Diese Patienten haben einen guten Allgemeinzustand und nur eine milde Beeinträchtigung der Organfunktionen (5). Weiterhin wird diese Risikogruppe in der Onkopedia-Leitlinie nach der Eignung für eine Hochdosistherapie mit anschließender ASZT unterteilt. Als Auswahlkriterien für eine Hochdosistherapie werden u. a. das Alter des Patienten, der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status und das Mayo-Stadium aufgelistet (5). Palladini et al. ordnen der niedrigen Risikokategorie hingegen lediglich die stammzelltransplantationsungeeigneten Patienten zu. Die Auswahlkriterien unterscheiden sich leicht zu den in der Onkopedia-Leitlinie aufgeführten Kriterien. Neben dem Alter und ECOG-Status führen die Autoren u. a. einen NT-proBNP Wert von unter 5.000 ng/l und einen Bilirubin-Wert von unter 2 mg/dl auf (16).

Die Onkopedia-Leitlinie ordnet etwa 60 % der Patienten in der Erstlinie der intermediären Risikokategorie zu. Diese zeichnen sich gemäß der Onkopedia-Leitlinie durch ihre Nicht-Eignung zur Hochdosistherapie und einem Mayo-Stadium von I bis IIIa aus (5, 16). Palladini et al. listen die gleichen Eigenschaften für die intermediäre Risikokategorie auf. Es wird darüber hinaus ein NT-proBNP-Wert von 5.000 bis 8.500 angenommen, da ab einem Wert von 8.500 ein Mayo-Stadium IIIb erreicht wird, welches per se ein Kriterium für die hohe Risikokategorie darstellt.

In der hohen Risikokategorie befinden sich laut Onkopedia-Leitlinie ca. 20 % der AL-Amyloidose Patienten. Diese haben laut Onkopedia-Leitlinie ein Mayo-Stadium IIIb, ein NYHA-Stadium III/IV oder einen ECOG-Status von 4 (5, 16). Palladini et al. weisen ebenfalls 20 % der Patienten der hohen Risikokategorie mit den gleichen Kriterien zu. Entsprechend der vorherigen Ausführung haben diese Patienten einen NT-pro BNP-Wert von über 8.500.

Therapieziele

Die kausale Behandlung der AL-Amyloidose besteht in der Reduktion der Amyloid-bildenden Leichtketten (5). Die schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten und die dadurch resultierende Verhinderung neuer Ablagerungen ist mit der besten Aussicht auf eine Organfunktionsverbesserung und drauf folgend einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (16). Das Organansprechen folgt dabei meist erst Monate nach der hämatologischen Remission (5). Da die eingeschränkte Organfunktion mit einer großen Symptomlast und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann, ist die Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ebenfalls ein wichtiges Therapieziel (18, 19).

Therapiert werden gemäß Onkopedia-Leitlinie AL-Amyloidose-Patienten mit symptomatischem Organbefall (5). Die Therapieauswahl erfolgt patientenindividuell (5, 12). Ziel ist die Gabe der schnellst wirksamen und effektivsten Therapie, die der Patient mit den einhergehenden Nebenwirkungen noch vertragen kann (16).

Zielpopulation

Die für dieses Dossier zu betrachtende Zielpopulation umfasst erwachsene neu diagnostizierte Patienten mit systemischer AL-Amyloidose (37).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieoptionen

Zur Behandlung der systemischen AL-Amyloidose ist keine medikamentöse Therapie außer der hier zu bewertenden Kombination D-VCd in der Erstlinie zugelassen. Durch die Zulassung von D-VCd wurde die Onkopedia-Leitlinie angepasst.

Vor der Zulassung wurden die Patienten primär in ASZT-geeignet und ungeeignet unterteilt. Die empfohlenen Therapieschemata waren Bortezomib, Lenalidomid oder Daratumumab-haltige Kombinationstherapien (z. B. VCd) sowie eine Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT (38).

Nach der aktuellen Onkopedia-Leitlinie werden die Patienten mit AL-Amyloidose in der Erstlinie in drei Risikokategorien unterteilt, von welcher sich die Therapieentscheidung ableiten lässt.

In der niedrigen Risikokategorie wird zunächst zwischen ‚für Hochdosistherapie geeignet‘ und ‚für Hochdosistherapie ungeeignet‘ unterschieden. Für Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, wird eine D-VCd-Induktionstherapie mit anschließender Hochdosis-Melphalantherapie und ASZT empfohlen. Bei Erreichen einer kompletten Remission durch die Induktionstherapie kann erwogen werden, auf die Hochdosistherapie zu verzichten bzw. sie auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, wird ebenfalls D-VCd empfohlen, jedoch mit anschließender Daratumumab-Erhaltungstherapie. Bei vorhandener Polyneuropathie soll bei beiden Patientengruppen auf Bortezomib verzichtet werden (5).

Für Patienten, die der intermediären Risikokategorie zugeordnet werden, wird ebenfalls D-VCd mit anschließender Daratumumab-Erhaltungstherapie empfohlen. Für Patienten, die nicht mit D-VCd behandelt werden können, bietet die Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Dexamethason (VMDex) eine Alternative. Parallel zur Gruppe der niedrigen Risikokategorie sollte bei vorhandener Polyneuropathie auf Bortezomib verzichtet werden (5).

Für die Patienten in der Hochrisikokategorie besteht aufgrund der fortgeschrittenen kardialen Beteiligung ein hohes Risiko für therapieassoziierte Komplikationen. Eine medikamentöse Therapie kann nur mit deutlicher Dosisreduktion und engmaschigem Monitoring erfolgen. Empfohlen werden hier Monotherapien oder Zweierkombinationen wie Daratumumab oder Bortezomib und Dexamethason. Patienten mit Polyneuropathie sollten mit einer Daratumumab Monotherapie behandelt werden (5).

Wenn ursprünglich Hochdosistherapie-ungeeignete Patienten auf ihre Therapie ansprechen und eine Verbesserung in die Niedrigrisikogruppe stattfindet, können einige Kontraindikationen einer ASZT reversibel sein (39). In diesem Fall ist eine Hochdosistherapie mit anschließender ASZT als Zweitlinientherapie möglich, wenn zuvor keine stammzellentoxische Melphalantherapie als Teil einer Erstlinientherapie gegeben wurde (5, 13). Bei Patienten, bei denen die Reversibilität der Kontraindikationen möglich erscheint, sollte eine stammzellen-erhaltende Erstlinientherapie verabreicht werden (39).

Therapeutischer Bedarf

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 (5). 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 (40). 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 (5). Dies führt zu einer Verhinderung von schweren Organschäden und einer Verbesserung der Organfunktion, was wiederum mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist (41). 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 (18, 19, 42).

Für Amyloidose-Patienten bedarf es demnach einer zugelassenen Erstlinientherapie, welche Organschädigung verhindert, die Organfunktion verbessert und somit in der 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 (43). 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 (5). 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 (41). Die Verbesserung der kardialen Funktion ist dabei von besonderer Bedeutung, da ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Organschäden am größten ist (15, 17, 20). Der Zusammenhang zwischen kardialen Ansprechen und dem Gesamtüberleben konnte in mehreren Studien mit AL-Amyloidose Patienten belegt werden (44).

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], $p=0,003$) (45).

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 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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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

3.2.3.1 Vorbetrachtung der Datenquellen

Die systemische AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (4, 6). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (9, 32). Es liegen für Deutschland keine validen epidemiologischen Kennzahlen zur AL-Amyloidose vor (13). Die AL-Amyloidose zählt nicht zu den onkologischen Erkrankungen und wird daher in den deutschen Krebsregistern nicht erfasst. Mit dem nationalen klinischen Amyloidose Register des Universitätsklinikums Heidelberg wurde 2018 das erste deutsche Register zur Erfassung der Verteilung von

Neudiagnosen aller Amyloidoseformen initiiert (46). Aktuell liegen jedoch noch keine Veröffentlichungen vor, um daraus valide Aussagen zur Epidemiologie der AL-Amyloidose in Deutschland abzuleiten

Wie bereits im Bewertungsverfahren 2021-08-01-D-715 ausgeführt, lässt sich anhand der in der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, ICD-10) German Modification (ICD-10-GM) vorhandenen Subkategorien die AL-Amyloidose nicht trennscharf definieren (47). Es gab diesbezüglich zwischenzeitlich keine Anpassung der ICD-10-Codierungen. Eine Herleitung der Patientenzahlen auf der Basis der ICD-10-Codierungen allein ist daher nicht möglich.

Eine Annäherung über eine Kombination aus ICD-10-GM-Codierungen und den begleitend kodierten Therapien ist weiterhin nicht möglich, da nicht allen laut Leitlinie (5) relevanten Therapieoptionen gesonderte OPS-Codierungen zugewiesen sind (48). Eine valide Schätzung der Patientenzahlen auf Basis der deutschen Krankenkassendaten ist daher nicht möglich.

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

3.2.3.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

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

Es wurden insgesamt 198 Referenzen auf ihre Relevanz für die obengenannte Fragestellung geprüft. Daraus konnten insgesamt sieben Publikationen zur Berechnung der Inzidenz und drei Publikationen zur Berechnung der Prävalenz der AL-Amyloidose identifiziert werden. Die betrachtete Literatur und Daten beziehen sich ausschließlich auf die AL-Amyloidose. Andere Amyloidoseformen werden nicht eingeschlossen. Zwei Veröffentlichungen stammen aus den USA und fünf aus Europa (Niederlande, Frankreich, Italien, Schweden). Das Screening wurde in beiden Stufen (Titel-/Abstract- und Volltextscreening) unabhängig von zwei Reviewern durchgeführt.

Im Folgenden wird die Methodik der Studien kurz zusammengefasst.

Mellqvist et al. (49) bestimmten die Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose in Schweden von 2011 bis 2019, indem sie Daten aus 6 nationalen Registern durch einen personenbezogenen Identifikator miteinander verglichen. AL-Amyloidose Patienten wurden bestimmt durch eine Kombination von mindestens 2 Diagnosen mit dem schwedischen ICD-10-Codierungssystem (E85.4x, E.85.8x, E85.9) und einer Anti-Plasmazelltherapie, einer Diagnose in einer hämatologischen bzw. onkologischen Klinik oder einer Diagnose mit der AL-Amyloidose spezifischen Codierung E85.8A, welche 2014 in Schweden eingeführt wurde. Die Angaben zur Inzidenz sind altersstandardisiert auf die Europäische Bevölkerung.

Rosengren und Carlson (50) analysierten die Datenbanken von zwei pathologischen Labors, welche für die Diagnostik, durch u. a. Biopsie, der AL-Amyloidose in der Region Stockholm und Uppsala in Schweden zuständig sind. Die Datenbanken enthielten Patienten mit Diagnosen von 1990 bis 2015. Es liegen keine Informationen zu einer Standardisierung vor.

Die Autoren Brink und Minnema (51) analysieren Daten von insgesamt 222 Patienten, die zwischen 2017 und 2018 neu mit AL-Amyloidose diagnostiziert wurden. Die Daten wurden in einem populations-basierten Register erhoben, das in das Niederländische Krebsregister eingebettet ist. Es liegen keine Informationen zu einer Standardisierung vor.

Mohty et al. (52) berichten die Prävalenz und Inzidenz der AL-Amyloidose in der französischen Region Limousin, wo sich das nationale Referenzzentrum für AL-Amyloidose befindet. Basierend auf einer umfassenden Datenbank zur AL-Amyloidose für diese Region sowie weiteren Recherchen in regionalen Laboren und Abteilungen der Pathologie identifizieren die Autoren zwischen 2012 und 2016 retrospektiv 46 neue Patienten. Die Prävalenz wurde anhand aller noch lebenden Patienten im Jahr 2016 bestimmt. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz sind nicht standardisiert (rohe Rate).

Ein ähnliches Vorgehen verfolgen Kyle et al. (53) für Olmsted County in den USA. Zur Bestimmung der Inzidenz zwischen 1990 und 2015 untersuchten sie eine elektronische Datenbank zu Disproteinämien nach verschiedenen Formen der Amyloidose. Für die dort identifizierten Patienten wurden die Krankenakten aus dem Rochester Epidemiology Project betrachtet und zusätzlich alle verfügbaren Sterbeurkunden und Autopsieberichte mit einer Erwähnung von Amyloidose aus Olmsted County herangezogen. Es wurden ausschließlich Personen betrachtet, die zum Zeitpunkt ihrer Diagnose mindestens ein Jahr in Olmsted County gelebt hatten. Auf diese Weise konnten 35 Patienten mit bestätigter AL-Amyloidose identifiziert werden. Die Angaben zur Inzidenz sind alters- und geschlechtsstandardisiert auf die US-Population von 2010.

Zampieri et al. (54) untersuchen retrospektiv die Daten von 138 AL-Amyloidose Patienten, die zwischen 2005 und 2020 an der Careggi Universitätsklinik, dem einzigen regionalen Amyloidose Referenzzentrum in der Metropolregion Florenz, diagnostiziert und in einer Datenbank erfasst wurden. Es wurden ausschließlich Daten von Einwohnern der Metropolregion Florenz (ca. 1 Million Einwohner) berücksichtigt. Es liegen keine Informationen zu einer Standardisierung vor.

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz analysieren Quock et al. (32) anhand der Datenbank von Truven MarketScan Commercial (ca. 65 Mio. Individuen) und der Medicare Supplement Datenbank (ca. 5,3 Mio. Individuen) die Abrechnungsdaten US-amerikanischer Versicherter zwischen 2007 und 2015. Die Autoren kombinieren dabei die ICD-10-Codes E85.4, E85.8 und E85.9 mit leitliniengerechten Therapien der AL-Amyloidose. Es wurden 2207 inzidente und 7591 prävalente Patienten identifiziert. Die Prävalenz wurde jeweils zum 30. Juni jedes Jahres berechnet als die Anzahl der AL-Patienten geteilt durch die Anzahl der erwachsenen Versicherten. Die Inzidenz wurde berechnet als die Anzahl der Versicherten, die vor ihrer Diagnose ein Jahr diagnosefrei und beobachtbar waren, geteilt durch die Anzahl der erwachsenen Versicherten, die zwischen dem 1. Juli des Vorjahres und dem 30. Juni des laufenden Jahres beobachtbar waren. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz liegen alters- und geschlechtsstandardisiert auf die US-Population von 2010 vor.

Die fasst die wichtigsten Studiendaten zusammen. Wurden in einer Publikation die Inzidenzen für jedes betrachtete Jahr berichtet, wurde der Durchschnitt herangezogen. Bei der Angabe der Prävalenz wurde der aktuell verfügbare Wert in die Analyse einbezogen. Dies ist damit begründet, dass die Inzidenz über alle Studien und Perioden hinweg relativ konsistent geblieben ist und lediglich leicht steigt, beziehungsweise jährlich schwankt (32, 53, 54). Somit werden durch Verwendung des Durchschnitts Ausreißer in der Analyse vermieden. Für die Prävalenz wurde jedoch in mehreren Studien ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen beobachtet, da Patienten durch bessere Behandlungsoptionen länger überleben und insgesamt das Bewusstsein für die Erkrankung steigt (2, 32, 55). Es wird demnach erwartet, dass die aktuelleren Werte eine validere Schätzung ermöglichen.

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

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

Quelle	Region	Inzidenz	Prävalenz	Bezugsjahr/Periode	N
Mellqvist et al. (2023)	Schweden	15,1	47	2011-2019	846
Rosengren, Carlson (2021)	Stockholm, Uppsala (Schweden)	8,0	N/A	1990-2015	64
Brink, Minnema (2020)	Niederlande	6,00	N/A	2017-2018	222
Mohty et al. (2018)	Limousin, Frankreich	12,50	58	Inzidenz: 01/2012-12/2016 Prävalenz: 2016	46
Kyle et al. (2019)	Olmsted County, Minnesota (USA)	12,00	N/A	Inzidenz: 01/1990-12/2015	35
Quock et al. (2018)	USA	12,98 ^a	50,1	Inzidenz: 2007-2015 Prävalenz: 2015	Inzidenz: 2.207 Prävalenz: 7.591
Zampieri et al. (2021)	Florenz, Italien	9,00	N/A	01/2005-09/2020	138

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

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

Quelle: (32, 49-54)

3.2.3.3 Prävalenz der AL-Amyloidose

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, liegen zur Abschätzung der Prävalenz innerhalb eines Jahres nur Daten aus den Publikationen von Mellqvist et al. (Schweden) (49), Quock et al. (USA) (32) und Mohty et al. (Frankreich) (52) vor. Mellqvist et al. geben eine Prävalenz von 47 pro 1 Million Einwohner im Jahr 2019 an (49). Quock et al. berichten eine Prävalenz von 50,1 Patienten pro 1 Million Einwohner pro Jahr im Jahr 2015 (32). Mohty et al. geben für das Jahr 2016 eine Prävalenz von 58 pro 1 Million Einwohner pro Jahr an (52).

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

Quock et al. errechnen zusätzlich eine jährliche Steigerungsrate der Prävalenz von 11,9 % (32). Diese wird im Folgenden für die Fortschreibung der Daten zur Prävalenz angewendet. Genaue Angaben zur Steigerungsrate liegen aus anderen Veröffentlichungen nicht vor. Da jedoch, wie bereits ausgeführt, allgemein eine steigende Prävalenz der AL-Amyloidose beobachtet wird, wird die Steigerungsrate als plausibel erachtet. Die Fortschreibung der Prävalenzen erfolgt bis zum Jahr 2025. Die folgend im Text präsentierten Werte beruhen auf der Bevölkerungsvorausrechnung des statistischen Bundesamts für das Jahr 2025 mit moderater Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (56). Die Patientenzahlen für 2025 sind in Tabelle 3-4 gestellt.

Unter der Annahme einer Steigerungsrate von 11,9 % ergibt sich damit für das Jahr 2025 eine durchschnittliche Prävalenz von 135,35 AL-Amyloidose Patienten pro 1 Million Einwohner (Spanne: 92,27-159,55) in Deutschland (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Fortschreibung der Prävalenzen bis zum Jahr 2025

Jahr	2015	2016 ^a	2017 ^a	2018 ^a	2019 ^a	2020 ^a	2021 ^a	2022 ^a	2023 ^a	2024 ^a	2025 ^a
Mellqvist (2023)	-	-	-	-	47,0 ^b	52,59	58,85	65,85	73,69	82,46	92,27
Quock (2018)	50,10 ^c	56,06	62,73	70,20	78,55	87,90	98,36	110,06	123,16	137,82	154,22
Mohty (2018)	-	58,00 ^d	64,90	72,63	81,27	90,94	101,76	113,87	127,42	142,58	159,55
Prävalenz (Durchschnitt)	50,10	57,03	63,82	71,41	68,94	77,14	86,32	96,60	108,09	120,95	135,35
a: Gemäß Quock et al. (32) wird eine jährliche Steigerungsrate von 11,9 % angenommen. b: Keine Adjustierung bekannt. Publizierter Wert für 2019 und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre, gilt pro 1 Million Einwohner pro Jahr c: Adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die Population der USA von 2010. Publizierter Wert für 2015 und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre, gilt pro 1 Million Einwohner pro Jahr d: Keine Adjustierung bekannt. Publizierter Wert für 2016 und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre, gilt pro 1 Million Einwohner pro Jahr Abkürzungen: USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57), (32, 49, 52)											

Übertragen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies durchschnittlich 11.472 prävalenten Patienten (Spanne: 7.821-13.523) im Jahr 2025.

Prävalenz der AL-Amyloidose nach Geschlecht

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

Mellqvist et al. und Quock et al. berichten neben der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auch eine geschlechtsspezifische Prävalenz, die lediglich nach Alter und nicht nach Geschlecht adjustiert ist (32, 49). Um Inkonsistenzen zwischen den Patientenzahlen zu vermeiden, wurde das Verhältnis zwischen der Prävalenz in der männlichen Bevölkerung und der Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung anhand der beiden Publikationen (32, 49) berechnet (Tabelle 3-5) und auf die zuvor genannten Patientenzahlen im Jahr 2025 übertragen.

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

Prävalenz in der Literatur (pro 1.000.000 Einwohner)		Verhältnis	Publikation
weiblich	männlich		
44,2	56,5	1 : 1,278	Quock (2018)
41,0	59,0	1 : 1,439	Mellqvist (2023)
Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57), (32, 49)			

Es ergibt sich ein durchschnittliches Verhältnis von 1 : 1,356 von Frauen zu Männern. Der errechnete Wert ist mit anderweitig publizierten Verhältnissen der Geschlechter bei AL-Amyloidose-Patienten vergleichbar (2, 58). Die daraus resultierenden Patientenzahlen nach Geschlecht sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6 Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2025 (Prävalenz)

	Frauen	Männer	Gesamt
Untere Grenze	3.433	4.387	7.821
Obere Grenze	5.544	7.978	13.523
Durchschnitt	4.869	6.603	11.472
Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57)			

3.2.3.4 Inzidenz der AL-Amyloidose

Zur Berechnung der 1-Jahres-Inzidenz liegen, wie in Tabelle 3-7 dargestellt, Daten aus insgesamt sieben Publikationen vor. Wurden im Zeitverlauf unterschiedliche Inzidenzen berichtet, wird für den Zweck der vorliegenden Analyse der Durchschnitt dargestellt, da insgesamt von einer geringen Steigerungsrate ausgegangen wird (32, 53, 54) und die Werte zum Teil jährliche Schwankungen aufweisen (32, 54). Insgesamt ergibt sich aus der Literatur, trotz Unterschieden in der Methodik und Region der Datenerhebung, ein relativ konstantes Bild über die 1-Jahres-Inzidenz. Die etwas niedrigere Inzidenz in den Niederlanden könnte darauf zurückzuführen sein, dass das zugrundeliegende Register zum Zeitpunkt der Datenerhebung erst ca. zwei Jahre im Aufbau war (51). Auch bei der Inzidenz gibt es keinen Hinweis darauf, dass die 1-Jahres-Inzidenz in Deutschland in erheblichem Maße von den Inzidenzen in den USA und dem restlichen Europa abweichen könnten (z. B. aufgrund der Altersstruktur oder Versorgungsstrukturen). Die Daten werden daher als hinreichend übertragbar erachtet.

Analog zur Prävalenz errechnen Quock et al. für die Inzidenz eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % (32). Diese wird im Folgenden, wo nötig, für die Fortschreibung der Literaturbasierten Inzidenzen bis zum Jahr 2025 angewendet. Genaue Angaben zur Steigerungsrate liegen aus anderen Veröffentlichungen nicht vor. Im Hinblick auf die bereits genannten Annahmen zur Steigerung der Inzidenz sowie die voraussichtliche demographische Entwicklung der deutschen Bevölkerung (56) ist eine Steigerungsrate der Inzidenz von 3,1 % plausibel. Die folgend im Text präsentierten Werte beruhen auf der Bevölkerungsvorausrechnung des statistischen Bundesamts für das Jahr 2025 mit moderater Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (56). Die Patientenzahlen für 2025 sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Folglich ergibt sich für das Jahr 2025 eine durchschnittliche Inzidenz von 13,89 AL-Amyloidose Patienten pro 1 Million Einwohner (Spanne: 7,43-18,14) in Deutschland (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Fortschreibung der publizierten Inzidenzen bis zum Jahr 2025

Jahr	2015	2016 ^a	2017 ^a	2018 ^a	2019 ^a	2020 ^a	2021 ^a	2022 ^a	2023 ^a	2024 ^a	2025 ^a
Inzidenz Brink (2020)	-	-	-	6,00 ^b	6,19	6,38	6,58	6,78	6,99	7,21	7,43
Inzidenz Mellqvist (2023)	-	-	-	-	15,10 ^c	15,57	16,05	16,55	17,06	17,59	18,14
Inzidenz Mohty (2017)	-	12,50 ^d	12,89	13,29	13,70	14,12	14,56	15,01	15,48	15,96	16,45
Inzidenz Quock (2018)	12,98 ^e	13,38	13,80	14,22	14,67	15,12	15,59	16,07	16,57	17,08	17,61
Inzidenz Rosengren (2021)	8,00 ^f	8,25	8,50	8,77	9,04	9,32	9,61	9,91	10,21	10,53	10,86
Inzidenz Zampieri (2021)	-	-	-	-	-	9,00 ^g	9,28	9,57	9,86	10,17	10,48
Inzidenz Kyle (2019)	12 ^h	12,37	12,76	13,15	13,56	13,98	14,41	14,86	15,32	15,79	16,28
Durchschnitt	10,99	11,63	11,99	11,09	12,04	11,93	12,30	12,68	13,07	13,48	13,89
Untere Grenze	-	-	-	-	-	6,38	6,58	6,78	6,99	7,21	7,43
Obere Grenze	-	-	-	-	-	15,57	16,05	16,55	17,06	17,59	18,14

a: Gemäß Quock et al. (32) wird eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % angenommen, alle Werte gelten pro 1 Million Einwohner pro Jahr.

b: Keine Adjustierung bekannt, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

c: Adjustiert nach Alter auf die Population von Europa, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

d: Rohe Inzidenzrate (keine Adjustierung), publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

e: Adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die Population der USA von 2010, Durchschnitt der Inzidenzen der Jahre 2008-2015 (eigene Berechnung) und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

f: Keine Adjustierung bekannt, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

g: Keine Adjustierung bekannt, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

h: Adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die Population der USA von 2010, publizierter Wert und Basis für die Hochrechnung der Folgejahre

Abkürzung: USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).

Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57), (32, 49-54)

Übertragen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies durchschnittlich 1.177 inzidenten Patienten (Spanne: 630-1.537) im Jahr 2025.

1-Jahres-Inzidenz der AL-Amyloidose nach Geschlecht

Zur Berechnung der Inzidenz nach Geschlecht wurde analog zur Prävalenz vorgegangen. Für die Inzidenz liegen geschlechtsspezifische Daten aus den Publikationen von Quock et al. (32) und Kyle et al. (53) vor, die jeweils nach Alter, nicht aber nach Geschlecht adjustiert ist. Um Inkonsistenzen zwischen den Patientenzahlen zu vermeiden, wurde das Verhältnis zwischen der Inzidenz in der männlichen Bevölkerung und der Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung

in der jeweiligen Publikation berechnet und daraus der Durchschnitt gebildet (Tabelle 3-8). Die nachfolgenden Berechnungen für die Patientenzahlen im Jahr 2025 basieren auf diesem Mittelwert.

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

Inzidenzen in der Literatur (pro 1.000.000 Einwohner)		Verhältnis	Publikation
weiblich	männlich		
9,00	15,00	1 : 1,667	Kyle (2019)
11,29	14,77	1 : 1,308	Quock (2018)
Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57), (32, 53)			

Es ergibt sich ein durchschnittliches Verhältnis von 1 : 1,488 von Frauen zu Männern. Der errechnete Wert ist mit dem publizierten Verhältnis vergleichbar (2, 58). Die daraus resultierenden Patientenzahlen nach Geschlecht sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Anwendung des berechneten Geschlechterverhältnisses auf die Patientenzahlen im Jahr 2024 (Inzidenz)

	Frauen	Männer	Gesamt
Untere Grenze	253	377	630
Obere Grenze	618	920	1.537
Durchschnitt	473	704	1.177
Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57)			

3.2.3.5 Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen der Prävalenz und der Inzidenz

Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz sind mit Unsicherheiten behaftet. Eine Übersicht über die Unsicherheiten ist in der Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Prävalenz	Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich • Es konnten nur drei Publikationen identifiziert werden, die eine Prävalenz der AL-Amyloidose berichten • Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Prävalenz vor • Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet • Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar • Die jährliche Steigerungsrate basiert auf den Berechnungen einer einzelnen Publikation • Überschätzung des Durchschnitts und der Untergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. (32) möglich ○ Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (32)
1-Jahres-Inzidenz	Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich • Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Inzidenz vor • Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar • Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet • Überschätzung des Durchschnitts und der Obergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. (32) möglich ○ Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (32)
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose.	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur

Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose.	567 bis 1.384	500 bis 1.220
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57)		

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wird im Folgenden dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Übersicht über die Berechnungsschritte

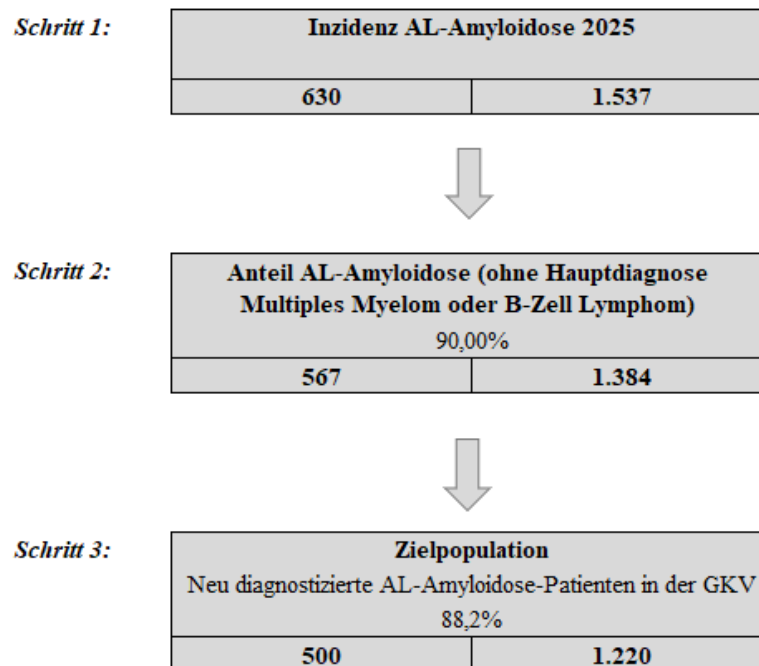
Für die Zielpopulation liegt analog zur Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose auch keine Datenquelle vor, die die Anzahl der Patienten quantifiziert. Daher ist es nur möglich, sich über eine Schätzung der Populationsgröße zu nähern. Für eine Abschätzung erfolgt die Berechnung in mehreren Schritten,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

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

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

Bei den nachfolgenden Berechnungen wurden die Faktoren „Alter“ und „Therapiebedürftigkeit“ nicht gesondert adressiert. Die zugrundeliegenden Quellen enthalten ausschließlich erwachsene Patienten über 18 Jahren. Die Indikation zur Therapie einer AL-Amyloidose ist ab dem Befall eines Organs gegeben (59). Es sind zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits fortgeschrittene Organschäden vorhanden (1). Eine zügige Therapieinitiation wird daher für fast alle neu diagnostizierten Patienten empfohlen (59, 60).

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



Abkürzungen: Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57), (61)

Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation

Schritt 1:

Die Basis bildet die in Tabelle 3-9 dargestellte Spanne der 1-Jahres-Inzidenz für die AL-Amyloidose im Jahr 2025. Daraus ergibt sich für die Zahl der AL-Amyloidose Patienten eine Spanne von 630 bis 1.537 Patienten im Jahr 2025.

Schritt 2:

Im zweiten Schritt werden jene Patienten aus der Zielpopulation herausgerechnet, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose gleichzeitig ein symptomatisches Multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom vorliegt. Patienten mit B-Zell-Lymphom werden nicht für die AL-Amyloidose, sondern für ihre zugrunde liegende Erkrankung behandelt und sind daher nicht Teil der Zielpopulation (61). Bei Patienten mit einem ko-existierenden symptomatischen Multiplen Myelom ist es nicht möglich trennscharf zu argumentieren, ob die Behandlung primär für die AL-Amyloidose oder das Multiple Myelom erfolgt. Es wird an dieser Stelle ein konservativer Ansatz für die Berechnung der Zielpopulation gewählt, indem diese Patientengruppe aus der Zielpopulation herausgerechnet wird. Ausdrücklich davon ausgenommen und daher nicht aus der Zielpopulation herausgerechnet, sind Patienten mit zugrunde liegender monoklonaler Gammopathie oder Smouldering Multiple Myeloma (SMM). Diese sind für sich genommen in der Regel nicht therapiebedürftig (62, 63). Die Patienten werden dementsprechend für ihre AL-Amyloidose behandelt und sind Teil der Zielpopulation.

Aus den beiden, der berechneten Spanne zugrundeliegenden Studien geht nicht hervor, ob darin Patienten mit symptomatischem Multiplen Myelom oder B-Zell-Lymphom ausgeschlossen waren, weshalb der Rechenschritt als notwendig erachtet wird. Die deutsche Onkopedia-Leitlinie beziffert den Anteil dieser Patienten mit 10 % der AL-Amyloidosen, die entsprechend in die Berechnung eingeflossen sind (5).

Aus dem Berechnungsschritt ergibt sich eine Spanne von 567 bis 1.384 AL-Amyloidose Patienten.

Schritt 3:

Im letzten Schritt muss die in Schritt 2 erhaltene Zielpopulation für den Anteil der Personen in der GKV berechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 84,8 Mio. (Vorausberechneter Bevölkerungsstand 2025) (56) und 74,7 Mio. Personen in der GKV (64) ergibt sich ein Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,2 %.

Tabelle 3-12: Anteil der Personen in der GKV im Jahr 2025

	2025
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	84.756.900
Personen in der GKV insgesamt ^b	74.738.496
Anteil Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung (%)	88,2 %
a: Basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes: Vorausrechnung für 2025 (56)	
b: Basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit: Stand Dezember 2024 (64)	
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Unter Berücksichtigung dieses prozentualen Anteils ergibt sich für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose eine Spanne für die Zielpopulation in der GKV von 500 bis 1.220.

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

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030

In Tabelle 3-13 ist die Prognose der Inzidenz der AL-Amyloidose in der Gesamtbevölkerung und nach den Berechnungsschritten aus Abbildung 3-1 bis ins Jahr 2030 dargestellt. Dazu wurde die im Abschnitt 3.2.3.4 beschriebene Methodik zur Berechnung der Patientenzahlen in der Gesamtbevölkerung fortgeführt. Berücksichtigt wurde dabei die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung in Deutschland auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (56).

Tabelle 3-13: Prognose der Anzahl der GKV Zielpopulation bis zum Jahr 2030

Jahr	2025	2026 ^a	2027 ^a	2028 ^a	2029 ^a	2030 ^a
Schritt 1b						
Bevölkerung ^c	84.756.900	84.877.900	84.977.400	85.055.900	85.113.900	85.151.700
Inzidenz (Durchschnitt)	13,89	14,32	14,76	15,22	15,69	16,18
Inzidenz (Untergrenze)	7,43	7,66	7,90	8,14	8,40	8,66
Inzidenz (Obergrenze)	18,14	18,70	19,28	19,88	20,50	21,13
Inzidente Patienten (Durchschnitt)	1.177	1.216	1.255	1.295	1.336	1.378
Inzidente Patienten (Untergrenze)	630	650	671	693	715	737
Inzidente Patienten (Obergrenze)	1.537	1.587	1.639	1.691	1.745	1.799
Schritt 2d						
Inzidente Patienten (Durchschnitt)	1.060	1.094	1.129	1.165	1.202	1.240
Inzidente Patienten (Untergrenze)	567	585	604	623	643	663
Inzidente Patienten (Obergrenze)	1.384	1.429	1.475	1.522	1.570	1.619
Schritt 3e						
Inzidente Patienten (Durchschnitt)	921	965	996	1.028	1.060	1.094
Inzidente Patienten (Untergrenze)	492	516	533	550	567	585
Inzidente Patienten (Obergrenze)	1.202	1.260	1.301	1.342	1.385	1.428
a: Gemäß Quock et al. wird eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % angenommen. b: Inzidenz gemäß Kapitel 3.2.3.4 c: Basierend auf Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung d: Anteil AL-Amyloidose (ohne Hauptdiagnose Multiples Myelom oder B-Zell Lymphom): 90 % e: Anteil neu diagnostizierter AL-Amyloidose-Patienten in der GKV: 88,2 % Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Johnson & Johnson. Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz 2025 (57), (32)						

Daraus ergibt sich für das Jahr 2030 eine Prognose von durchschnittlich 1.378 inzidenten Patienten mit AL-Amyloidose (Spanne: 737-1.799). Abzüglich der Patienten mit symptomatischem Multiplen Myelom oder B-Zell-Lymphom ergibt sich für das Jahr 2030 ein Durchschnitt von 1.240 inzidenten Patienten (Spanne: 663-1.619). In der Zielpopulation ergibt sich demnach für das Jahr 2030 ein Durchschnitt von 1.094 inzidenten GKV-Patienten (Spanne: 585-1.428).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung der Prognosen bis zum Jahr 2030 sind mit Unsicherheiten behaftet. Eine Übersicht über die Unsicherheiten ist in der Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Inzidenzberechnung bis zum Jahr 2030	Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich • Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Inzidenz vor • Eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet. Die Übertragbarkeit auf die nächsten 5 Jahre kann nicht überprüft werden • Die publizierten Daten wurden unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar • Überschätzung des Durchschnitts und der Obergrenze aufgrund der Sekundärdatenanalyse von Quock et al. möglich ○ Es könnten Fälle der ATTR-Amyloidose in der Analyse enthalten sein, da Doxycyclin auch Teil der Therapie der ATTR-Amyloidose sein kann (bis zu 5 % Überschätzung) (32)
Abkürzungen: ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose.	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCD geeignet sind	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	500 bis 1.220
a: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Der Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCD geeignet sind, kann nicht quantifiziert werden. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VCD: Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason.			

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise

Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Beantwortung der Fragestellung nach der Inzidenz und Prävalenz der AL-Amyloidose in der deutschen Bevölkerung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 09.01.2025). Ergänzend werden zur inhaltlichen Einordnung Leitlinien, Therapieempfehlungen als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Die Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland basiert auf den Daten des Statistischen Bundesamtes.

Durchführung der systematischen bibliografischen Literaturrecherche

Für die Recherche wurden die Datenbanken MEDLINE und Embase nach relevanten Treffern durchsucht. Dabei wurde die Suchstrategie des Orphanet angewendet (65), die zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision geeignet ist (66). Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Um die Aktualität der Daten zu gewährleisten, wurde die Suche zudem auf Publikationen eingeschränkt, die nicht vor 2010 veröffentlicht wurden (Anhang 3-A).

Dabei wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angesetzt:

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

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	(Erwachsene) Patienten mit AL-Amyloidose	A1: Patienten mit einem anderen Typ der Amyloidose oder nur Erwähnung von Subpopulationen (z. B., kardial oder renal)	Konsistenz mit dem Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers
Regionen	Europa, USA oder Kanada	A2: Andere Länder, deren Kontext sich stark von Deutschland unterscheidet	Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerungsstruktur /Versorgungsrealität
Endpunkte	Epidemiologische Daten zur Bewertung von Prävalenz Inzidenz	A3: Keine Daten, die zur Bewertung von Prävalenz und Inzidenz herangezogen werden können	Auswahl der Dimensionen gemäß Dossiervorlage
Studiendesign	Populationsbasierte Studien, Analysen von Sekundärdaten, registerbasierte Studien	A4: Literaturbasierte Hochrechnungen und Literaturreviews	Nachvollziehbarkeit der Methodik zur Erhebung und Analyse der Daten
Aktualität der Daten	Letzter Beobachtungszeitpunkt liegt nicht vor 2010	A5: Letzter Beobachtungszeitpunkt weiter zurück als 2010 zurück	Gewährleistung der Aktualität der Daten
Publikationstyp	Publikationen oder Berichte, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen, Doppelpublikation mit Mehrinformation	A6: Publikation oder Bericht ohne ausreichende Information zur Erhebung, Fallbericht	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Publikationssprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7: Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).			

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

Patientenpopulation

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

Regionen

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

Endpunkte

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

Studiendesign

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

Aktualität der Daten

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

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen. Darunter fallen auch Kongressabstracts oder Poster, deren methodisches Vorgehen hinreichend einschätzbar ist. Ebenfalls berücksichtigt werden

Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation sowie Reviews und Fallberichte.

Publikationssprache

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

Selektion der relevanten Studien

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

Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche

Die Suchstrategie mit Einschränkung auf Publikationen ab 2010 liefert zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von 198 Treffern. Nach Ausschluss der Duplikate (n=22) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 176 Publikationen gemäß der in Tabelle 3-16 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (s. Abbildung 3-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 144 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 32 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Tabelle 3-16 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 7 der im Volltext gesichteten 32 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 25 Publikationen werden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 3-B.

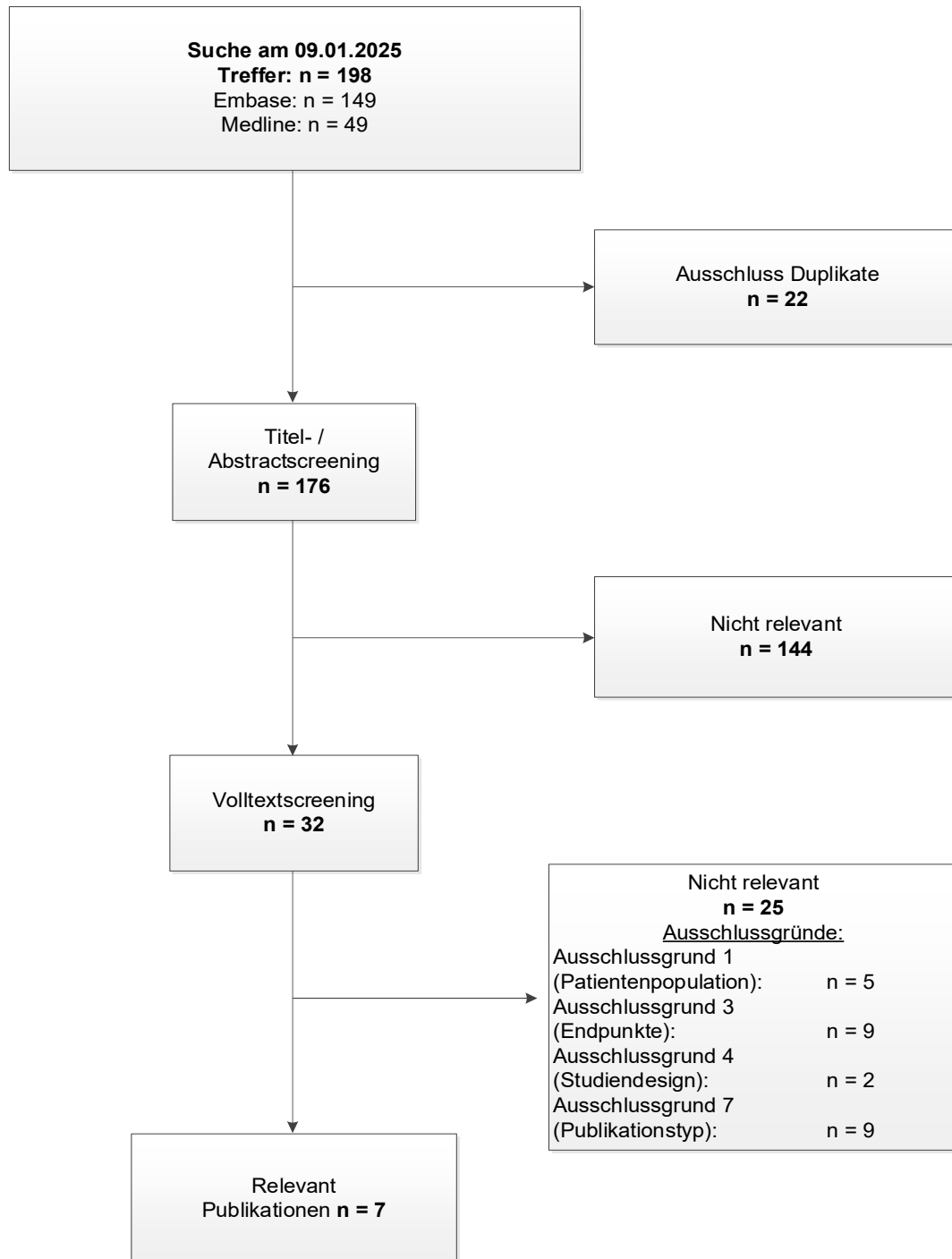


Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3

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

Für den letzten Schritt, der Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchirawala V, Schonland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):38.
2. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. *Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019*. N Engl J Med. 2020;382(16):1567-8.
3. Staron A, Connors LH, Ruberg FL, Mendelson LM, Sanchirawala V. *A new era of amyloidosis: the trends at a major US referral centre*. Amyloid. 2019;26(4):192-6.
4. Attalman M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.
5. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) -Amyloidose)*. 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. www.onkopedia.com.
6. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. *A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry-Verified Typing*. Mayo Clin Proc. 2019;94(3):472-83.
7. Merlini G, Stone MJ. *Dangerous small B-cell clones*. Blood. 2006;108(8):2520-30.
8. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. *Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ Res. 2004;94(8):1008-10.
9. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. *AL amyloidosis*. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:54.
10. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. *Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4188-93.
11. Mahmood S, Palladini G, Sanchirawala V, Wechalekar A. *Update on treatment of light chain amyloidosis*. Haematologica. 2014;99(2):209-21.
12. Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol. 2020;95(7):848-60.
13. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Stork S. *Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
14. Schönland SO, Bochtler T, Kristen AV, Ho AD, Hegenbart U. *Aktuelle Diagnostik und Therapie der Leichtkettenamyloidose*. Pathologe. 2009;30(3):205-11.
15. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
16. Palladini G, Milani P, Merlini G. *Management of AL amyloidosis in 2020*. Blood. 2020;136(23):2620-7.
17. Palladini G, Merlini G. *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016;128(2):159-68.
18. Singh JA, Satele D, Pattabasavaiah S, Buckner JC, Sloan JA. *Normative data and clinically significant effect sizes for single-item numerical linear analogue self-assessment (LASA) scales*. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:187.

19. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. *Hematology patient reported symptom screen to assess quality of life for AL amyloidosis*. Am J Hematol. 2017;92(5):435-40.
20. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. *Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study*. Blood Cancer J. 2021;11(8):139.
21. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)*. Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506.
22. Karam S, Leung N. *Renal Involvement in Systemic Amyloidosis Caused by Monoclonal Immunoglobulins*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1069-79.
23. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. *Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements*. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-95.
24. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. *Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases*. Blood. 1986;68(1):220-4.
25. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. *Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience*. Haematologica. 2013;98(1):141-6.
26. D'Aguanno V, Ralli M, Artico M, Russo FY, Scarpa A, Fiore M, et al. *Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview*. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59(3):304-22.
27. Kyle RA, Gertz MA. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin Hematol. 1995;32(1):45-59.
28. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT, 3rd, Kurtin PJ, Oldenburg WA. *Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis*. Mayo Clin Proc. 1993;68(8):763-7.
29. Thaisethawatkul P, Dyck PJB. *Peripheral Nervous System Involvement*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1091-8.
30. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. *Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium*. Adv Ther. 2015;32(10):920-8.
31. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med. 2002;346(8):564-9.
32. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. *Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data*. Blood Adv. 2018;2(10):1046-53.
33. Wisniowski B, Wechalekar A. *Confirming the Diagnosis of Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):312-21.
34. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schonland SO. *Prognosis and Staging of AL Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):388-400.
35. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. *A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis*. Blood. 2013;121(17):3420-7.
36. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. *A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis*. Blood. 2014;124(15):2325-32.

37. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024.* 2024.
38. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose).* 2020 [Abgerufen am: 12.12.2024]. www.onkopedia.com.
39. Milani P, Palladini G. *Conventional Therapy for Amyloid Light-Chain Amyloidosis.* Acta Haematol. 2020;143(4):365-72.
40. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, et al. *Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death.* Blood. 2017;129(15):2111-9.
41. Muchtar E, Lin G, Grogan M. *The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis.* Can J Cardiol. 2020;36(3):384-95.
42. Sanchorawala V. *High-Dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis.* Acta Haematol. 2020;143(4):381-7.
43. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof I, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. *Immunomodulatory Effects and Adaptive Immune Response to Daratumumab in Multiple Myeloma.* Blood. 2015;126(23):3037.
44. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. *Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis.* Leukemia. 2016;30(10):1979-86.
45. Yohannan B, Rees MJ, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Dingli D, et al. *Improved Survival with Daratumumab-Cybord Compared to Cybord As Frontline Therapy in Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis.* Blood. 2024;144 (Supplement 1):2400.
46. Universitätsklinikum Heidelberg. *Nationales Klinisches Amyloidose-Register.* 2025 [Abgerufen am: 11.02.2025]. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/interdisziplinaere-zentren/amyloidose-zentrum/ueber-uns/amyloidose-register>.
47. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose. Stand 20.07.2021.* 2021 [Abgerufen am: 28.01.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4974/2021_07_20_Modul3A_Daratumumab.pdf.
48. BfArM. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Operationen- und Prozedurenschlüssel. Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS). Systematisches Verzeichnis. Stand: 18. Oktober 2024.* 2024.
49. Mellqvist UH, Cai Q, Hester LL, Grovdal M, Borsum J, Rahman I, et al. *Epidemiology and clinical outcomes of light-chain amyloidosis in Sweden: A nationwide population-based study.* Eur J Haematol. 2023;111(5):697-705.
50. Rosengren S, Carlson K. *P-025: Population-based incidence and survival of AL amyloidosis in Sweden.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2021;21:S52-S3.
51. Brink MM, M.C. *EP1024 a nationwide, population-based register of systemic al amyloidosis patients in the netherlands; preliminary results of 205 patients diagnosed in 2017 and 2018. 25 th Congress of the European Hematology Association Virtual Edition: HemaSphere.* 2020.
52. Mohty D, Duhamel S, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Aboyans V, et al. *P1813 Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population-based study.* European Heart Journal. 2018;39(suppl_1):ehy565.P1813.

53. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. *Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015*. Mayo Clin Proc. 2019;94(3):465-71.
54. Zampieri M, Cappelli F, Allinovi M, Olivotto I, Antonioli E, Tasseti L, et al. *Incidence of light chain amyloidosis in Florence metropolitan area, Italy: a population-based study*. Amyloid. 2021;28(3):211-2.
55. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. *Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study*. Br J Haematol. 2013;161(4):525-32.
56. Destatis. Statistisches Bundesamt. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung*. 2025 [Abgerufen am: 12.02.2025]. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg631350.
57. Johnson & Johnson. *Eigene Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz*. 2025.
58. Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. *Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden*. BMC Public Health. 2012;12:974.
59. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, Reeder CB, Sher T, Lacy MQ, et al. *Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement*. Mayo Clin Proc. 2015;90(8):1054-81.
60. Kastritis E, Wechalekar A, Schonland S, Sanchorawala V, Merlini G, Palladini G, et al. *Challenges in the management of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis during the COVID-19 pandemic*. Br J Haematol. 2020;190(3):346-57.
61. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, He R, McPhail ED, Dispenzieri A, et al. *IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features*. Leukemia. 2020;34(5):1373-82.
62. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*. Stand Dezember 2023. 2023 [Abgerufen am: 28.01.2025]. www.onkopedia.com.
63. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28):470-6.
64. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM)*. Stand: 30. Dezember 2024. 2024 [Abgerufen am: 28.01.2025]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
65. Orphanet. *Prevalence of rare diseases; Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, 2024, Number 1 : Diseases listed in alphabetical order*. 2024 [Abgerufen am: 28.01.2025]. https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
66. Waffenschmidt S, Hermanns T, Gerber-Grote A, Mostardt S. *No suitable precise or optimized epidemiologic search filters were available for bibliographic databases*. J Clin Epidemiol 2017 Feb;82:112-118 doi: 101016/j.jclinepi201608008.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cyclophosphamid		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 300 mg/m² KOF, max. 500 mg 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	4	6	24
Dexamethason		In vierwöchentlichen Zyklen über 6 Zyklen 40 mg oder 20 mg* 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22	4	6	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten-individuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
*Für Patienten >70 Jahre oder Body Mass Index (BMI) <18,5 oder für Patienten mit Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus oder vorheriger Unverträglichkeit gegenüber der Steroidtherapie					
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; BMI: Body Mass Index; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; max.: maximal; mg: Milligramm; s.c.: subkutan.					

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

In Tabelle 3-17 ist der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab und den Kombinationspartnern basieren auf der Fachinformation. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut

Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. den Tagen, an denen Tabletten (Tbl.) eingenommen werden.

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Evidenzlage für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose ist stark limitiert. Zur Festlegung der zVT hat der G-BA in der Erstbewertung (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) herangezogen. Von den wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften werden verschiedene Kombinationstherapien als Therapieempfehlung genannt. Weder die einzelnen Wirkstoffe noch die Kombinationen sind für die Behandlung der AL-Amyloidose zugelassen. Der G-BA legt somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden als zVT fest. Diese umfasst eine Auswahl von Kombinationstherapien sowie die autologe Stammzelltransplantation. Neben fehlenden Fachinformationen bietet auch die limitierte Evidenzlage keine Hinweise auf eine Standarddosierung und führt dazu, dass keine Angaben zum Behandlungsmodus für die zVT gemacht werden können. Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich. Dementsprechend werden im Folgenden die Kosten der einzelnen Therapieoptionen der zVT nicht weiter aufgeschlüsselt.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason

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

Die Gabe von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason erfolgt einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in einem Behandlungszyklus von 28 Tagen für eine Gesamtdauer von 6 Zyklen. Bortezomib wird als subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche angewendet. Die empfohlene Dosis Cyclophosphamid (oral oder i.v.) beträgt 300 mg/m² Körperoberfläche, aber maximal 500 mg. Dexamethason wird in einer empfohlenen Dosis von 40 mg oral oder i.v. verabreicht. Ausgenommen sind Patienten, die älter als 70 Jahre sind, deren BMI unter 18,5 liegt oder die unter Hypervolämie, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegenüber der Steroidtherapie leiden.

Hier kann auf eine Dexamethason Dosis von 20 mg einmal wöchentlich oral oder i.v. reduziert werden. Aufgrund dieser Therapieschemata ergeben sich für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason 4 Behandlungstage pro Zyklus für 6 Zyklen, also 24 Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahr:</u> 23.400 mg
Bortezomib		24	1,3 mg/m² KOF x 1,91 m²=2,483 mg	60 mg
Cyclophosphamid		24	300 mg/m² KOF x 1,91 m²=573 mg →max. 500 mg	12.000 mg
Dexamethason		24	20 mg-40 mg	480 mg-960 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; max.: maximal; mg: Milligramm.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2021“ (2) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,7 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 172,5 cm entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,91 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason****Daratumumab*

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche (DFL) zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. In den Folgejahren werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht.

Bortezomib

Bortezomib wird je Gabe mit 1,3 mg/m² KOF dosiert, sodass unter Berücksichtigung einer KOF von 1,91 m² die Wirkstoffmenge je Dosis 2,483 mg Bortezomib beträgt. Diese Menge kann aus einer DFL zu 2,5 mg Bortezomib entnommen werden. Bei 24 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 60 mg.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird je Gabe mit 300 mg/m² KOF dosiert, jedoch maximal 500 mg. Unter Berücksichtigung einer KOF von 1,91 m² betrüge die Wirkstoffmenge je Dosis 573 mg Cyclophosphamid. Durch die Obergrenze von 500 mg wird jeweils eine Packung Cyclophosphamid mit einer Wirkstärke von 500 mg benötigt. Bei 24 Gaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 12.000 mg.

Dexamethason

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme

der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason		
Daratumumab	5.953,27 € ^a (Darzalex [®] , 1.800 mg, N1, 1 St)	5.951,50 € (1,77 € ^b)
Bortezomib	185,37 € ^a (Bortezomib medac [®] , 2,5 mg, N1, 1 St)	175,34 € (1,77 € ^b ; 8,26 € ^c)
Cyclophosphamid	23,50 € ^a (Endoxan [®] , 500 mg, N1, 6 St)	20,19 € (1,77 € ^b ; 1,54 € ^c)
Dexamethason	118,88 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 20 mg, N2, 50 St)	117,11 € (1,77 € ^b)
Dexamethason	188,03 € ^d (Dexamethason TAD [®] , 40 mg, N2, 50 St)	186,26 € (1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Der Preis stellt den Apothekenabgabepreis dar. b: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V ggf. in Verbindung mit Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Festbetrag e: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-19 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 15.02.2025) (3). Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen.

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte; 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie bei den weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-19 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Bei intravenös zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, indem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombinationen von Packungen auf Basis der benötigten mg zugrunde gelegt wurden. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt. Bei Substanzen in Tablettenform wird der Bedarf tablettengenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tbl. pro Packung berechnet. Preise werden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

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

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

1.800 mg (1 St): 5.953,27 € - 1,77 € = 5.951,50 €

Bortezomib

Die Kosten für Bortezomib (Bortezomib medac®) 2,5 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 185,37 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 8,26 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €.

2,5 mg (1 St): 185,37 € - 8,26 € - 1,77 € = 175,34 €

Cyclophosphamid

Die Kosten für Cyclophosphamid (Endoxan®) 500 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 23,50 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 1,54 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €.

500 mg (1 St): 23,50 € - 1,54 € - 1,77 € = 20,19 €

Dexamethason

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

20 mg (50 Stück): 118,88 € - 1,77 € = 117,11 €

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

40 mg (50 Stück): 188,03 € - 1,77 € = 186,26 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Tabelle 3-20 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe (2, 4) ergeben, als zusätzliche GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason***

Die für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (4, 5).

Daratumumab

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

Cyclophosphamid

Durch die Applikation von Cyclophosphamid ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

Dexamethason

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß dem Schiedsspruch 2 AP 44-22 vom 17. Oktober 2022 sind aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörper (mAb) von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe festgesetzt (4). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (5). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher der Schiedsspruch 2 AP 44-22 zur Änderung der Hilfstaxe vom 17. Oktober 2022 herangezogen (4).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	-	-
Bortezomib		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24x100,00 €= 2.400,00 €
Cyclophosphamid		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24x100,00 €= 2.400,00 €
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.884,50 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 136.884,50 €
		<u>Folgejahr:</u> 77.369,50 €			<u>Folgejahr:</u> 77.369,50 €
Bortezomib		4.208,16 €	-	2.400,00 €	6.608,16 €
Cyclophosphamid		80,76 €	-	2.400,00 €	2.480,76 €
Dexamethason		117,11-186,26 €	-	-	117,11-186,26 €
= Gesamtkosten		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 141.290,53 € - 141.359,68 € <u>Folgejahr:</u> 77.369,50 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.800,00 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 146.090,53 € - 146.159,68 € <u>Folgejahr:</u> 77.369,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason

Daratumumab

Daratumumab wird mit einer Dosierung von 1.800 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Diese Menge kann aus einer DFL zu 1.800 mg entnommen werden. Bei 23 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. Im Folgejahr werden mit 13 Gaben somit 23.400 mg verbraucht. Pro Durchstechflasche fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.951,50 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 23 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 136.884,50 €. Im Folgejahr ergibt sich bei 13 Gaben Kosten in Höhe von 77.369,50 €.

Bortezomib

Bortezomib ist in der Wirkstärke 2,5 mg, 1 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 24 Gaben zu je 2,483 mg über 6 Zyklen werden 24 DFL Bortezomib verbraucht. Pro Packung mit einer DFL zu 2,5 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 175,34 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 4.208,16 € für insgesamt 6 Zyklen.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist in der Wirkstärke 500 mg, 6 Stück, N1 auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei 24 Gaben zu je 500 mg über 6 Zyklen werden 4 Packungen Cyclophosphamid verbraucht. Pro Packung à 500 mg fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 20,19 € an. Die Kosten pro Patient belaufen sich somit auf 80,76 € für insgesamt 6 Zyklen.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20-40 mg pro Behandlungstag verwendet. Bei 24 Gaben zu je 20 mg ergeben sich 480 mg. Bei 24 Gaben zu je 40 mg ergeben sich 960 mg. Das entspricht jeweils einer Tbl. zu je 20 mg oder 40 mg. Pro Packung mit 20 mg (50 Stück) fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 117,11 € an. Für die 40 mg (50 Stück) Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 186,26 € an. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich somit auf 117,11-186,26 € für insgesamt 6 Zyklen.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 4.800,00 € an

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 141.290,53 € bis 141.359,68 € und im Folgejahr 77.369,50 €.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 146.090,53 € bis 146.159,68 € und im Folgejahr in Höhe von 77.369,50 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten wird auf insgesamt 500-1.200 Patienten geschätzt. Die Zielpopulation von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) umfasst erwachsene Patienten mit neu-diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Infusionsbedingte Reaktionen stehen der Therapie mit Daratumumab nicht entgegen. Sowohl ein ausführlicher Risk-Management-Plan (RMP) als auch die Prä- und Postmedikation machen die infusionsbedingten Reaktionen schnell erkennbar und gut handhabbar. Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Daratumumab kontraindiziert (1). Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnte nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil im Folgenden nicht berücksichtigt wird.

Ambulanter und Stationärer Versorgungsbereich

Daratumumab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten geringer anzunehmen sind als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den aktuellen Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 15.02.2025 (3). Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Oktober 2024. 2024.
2. Destatis. Statistisches Bundesamt. *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse)*. 2023 [Abgerufen am: 19.07.2023]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
3. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand 15.02.2025*. 2025 [Abgerufen am: 13.02.2025]. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>
4. GKV-Spitzenverband. *Schiedsspruch AP 44-22* 2022.
5. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Stand 1. März 2022*. 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Zugrunde gelegte Quellen

Die folgenden Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung entnommen (Stand der Information: Oktober 2024) (1).

Wirkstoff

Das Arzneimittel Darzalex® enthält Daratumumab, einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen. Der Antikörper wird in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [*Chinese Hamster Ovary*]) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Anwendungsgebiet Multiples Myelom

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, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation 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.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen

Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

- 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.

Anwendungsgebiet AL-Amyloidose

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

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen einschließlich des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur durch subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden.

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

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der DFL zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Bei Patienten, die derzeit eine intravenöse Darreichungsform von Daratumumab erhalten, kann die Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ab der nächsten geplanten Dosis als Alternative zur intravenösen Darreichungsform von Daratumumab angewendet werden.

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.

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/Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Darzalex® Fachinformation aufgelistet:

Dosierung

Multiples Myelom

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid (Schema im 4-Wochen-Zyklus) und für die Monotherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-24: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet. Abkürzungen: Pd: Pomalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.	

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

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel sind die Darzalex® Fachinformation (Abschnitt 5.1) und die entsprechenden Fachinformationen zu beachten.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus):

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet. b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet. Abkürzungen: Pd: Pomalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.	

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5.

Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-26: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; VTd: Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason.		

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 sowie in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3-4 angewendet werden. Dexamethason 20 mg soll an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der Zyklen 5 und 6 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel sind die Darzalex® Fachinformation (Abschnitt 5.1) und die entsprechenden Fachinformationen zu beachten.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 4 anzuwenden ist.

Tabelle 3-27: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosistherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 17 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Erhaltung	Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Woche 17 entspricht der Wiederaufnahme der Behandlung nach der Erholung von ASZT. c: Darzalex® kann bei Patienten abgesetzt werden, die eine für 12 Monate anhaltende MRD-Negativität erreicht haben und seit mindestens 24 Monaten eine Erhaltungstherapie erhalten haben. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)		

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-4 und 9-12 eines jeden 28-tägigen Zyklus während der Induktion und Konsolidierung (Zyklus 1-6) angewendet werden.

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

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib (Schema im 3-Wochen-Zyklus):

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-28: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen
a: Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet. b: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet. Abkürzungen: Vd: Bortezomib+Dexamethason.	

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten >75 Jahre, Untergewicht (Body Mass Index <18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

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

AL-Amyloidose

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus):

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß Dosierungsschema anzuwenden ist.

Tabelle 3-29: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle vier Wochen
a: In der klinischen Studie wurde Darzalex® bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet. b: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. c: Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet. Abkürzungen: AL: Amyloidogene Leichtketten (Amyloid Light-chain); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.	

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

Versäumte Dosis/Dosen

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

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von Darzalex® werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle hämatologischer Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex® angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen. In klinischen Studien war keine Änderung der Rate oder Dosis von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erforderlich, um die IRRs zu beherrschen.

Empfohlene Begleitmedikationen vor/nach Injektion

Arzneimittel vor der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung folgende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden:

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
 - 100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent. Nach der zweiten Injektion kann die Dosis des Kortikoids auf 60 mg Methylprednisolon reduziert werden.

- Kombinationstherapie:

20 mg Dexamethason (oder Äquivalent) vor jeder Injektion mit Darzalex[®] Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex[®] Anwendungstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex[®] zur subkutanen Anwendung).

An den Darzalex[®] Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.

- Antipyretika (650 mg bis 1.000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 mg bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Arzneimittel nach der Injektion

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

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

Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

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

Prophylaxe einer Herpes zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien zu Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien zu Daratumumab durchgeführt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Darzalex®-Fachinformation zur subkutanen Anwendung).

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Kinder und Jugendliche

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

Körpergewicht (> 120 kg)

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

Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Informationen zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, befestigen Sie die subkutane Injektionsnadel oder das subkutane Infusionsset erst unmittelbar vor der Injektion an der Spritze.

Injizieren Sie 15 ml Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung über etwa 3-5 Minuten in das subkutane Gewebe des Abdomens etwa 7,5 cm rechts oder links neben dem Bauchnabel. Injizieren Sie Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung nicht an anderen Körperstellen, da hierzu keine Daten vorliegen.

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet ist, blaue Flecken aufweist, empfindlich oder hart ist oder in Bereiche, in denen Narben vorhanden sind.

Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Applikationsgeschwindigkeit, wenn der Patient Schmerzen hat. Falls die Schmerzen durch eine Verlangsamung der Injektion nicht gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu applizieren.

Applizieren Sie während der Behandlung mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung keine anderen Arzneimittel zur subkutanen Anwendung an der gleichen Stelle wie Darzalex®.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

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

In klinischen Studien kam es bei etwa 8 % (95/1.183) der Patienten zu einer IRR. Die IRRs traten am häufigsten nach der ersten Injektion auf und waren meistens vom Grad 1-2. Bei nachfolgenden Injektionen wurden bei 1 % der Patienten IRRs beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der Darzalex® Injektion betrug 3,2 Stunden (Bereich 0,15-83 Stunden). Die meisten IRRs traten am Behandlungstag auf. Verzögerte IRRs traten bei 1 % der Patienten auf.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Pyrexie, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit und Hypotonie gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie und Tachykardie.

Die Patienten sollen mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorbehandelt sowie überwacht und hinsichtlich der IRRs beraten werden, insbesondere während und nach der ersten und zweiten Injektion. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Reaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex® ist umgehend und dauerhaft abzusetzen.

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von Darzalex® orale Kortikoide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion zusätzlich eine Anwendung entsprechender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Eine entsprechende Medikation nach der Injektion (z. B. kurz und lang wirksame Bronchodilatoren und inhalative Kortikoide) soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden. Im Falle eines Auftretens von okularen Symptomen ist die Darzalex®-Infusion zu unterbrechen und vor der Fortführung der Darzalex®-Behandlung eine sofortige augenärztliche Untersuchung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex® kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es kann erforderlich sein, mit der Anwendung von Darzalex® zu warten, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht, die die subkutane Darreichungsform von Darzalex® erhielten, wurden höhere Raten von Neutropenie beobachtet; dies war jedoch nicht mit höheren Raten schwerwiegender Infektionen verbunden. Eine Dosisreduktion von Darzalex® wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

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

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringer Konzentration auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu sechs Monate nach der letzten Anwendung von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards

in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden.

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen monoklonalen Proteins (M-Protein) angewendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung). Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung

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

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

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

Körpergewicht (>120 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg besteht die Möglichkeit für eine verminderte Wirksamkeit von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält außerdem weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

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

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Interferenz mit Serum-Protein Elektrophorese und Immunfixations-Assays

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

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Hinweise zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Darzalex® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

Hinweise zu Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) (2) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Darzalex® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan, RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

Die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken sollen die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken mit Empfehlungen zum Umgang mit den Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen und wie diese Risiken zu minimieren sind.
- einen Patientenausweis.

Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

Die Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken sollen die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.
- An Erythrozyten gebundenes Daratumumab kann die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren.
- Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten wird nicht beeinflusst.
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab sind unter anderem die Behandlung der Test-Erythrozyten mit DTT, um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch

gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.

- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über die Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informieren.
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen.
- Hinweise zur Notwendigkeit, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage heranzuziehen.

Patientenausweis

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Tabelle der in Part V, „V2 Additional Risk Minimisation Measures“ des EU-RMP (Europäische Union, EU) (3) angegebenen Zusammenfassung für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen einschließlich der Elemente, die für den europäischen öffentlichen Beurteilungsreport EPAR vorgesehen sind. Wichtige identifizierte bzw. potentielle Risiken, die über Routinemaßnahmen behandelt bzw. ausreichend beschrieben sind, finden sich detailliert in Part V.1. „Routine Risk Minimisation Measures“ (Routine risikominimierende Maßnahmen) des EU-RMP und werden an dieser Stelle nicht weiter spezifiziert, da sie Gegenstand der Fachinformation sind und bereits in Abschnitt 3.4.1 dargestellt sind.

Tabelle 3-31: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Zusätzliche risikominimierende Maßnahme 1 Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patientenwarnkarten	
Zielsetzung	Aufklärungsmaterialien, die an Angehörige der Gesundheitsberufe und Blutbanken verteilt werden, sowie Patientenwarnkarten, die an Patienten verteilt werden, um das Bewusstsein für das wichtige identifizierte Risiko einer Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung (geringes Antigen) (positiver indirekter Coombs-Test) zu schärfen und eine Anleitung zum Umgang damit zu geben.
Begründung für die zusätzliche risikominimierende Maßnahme	Schulungsmaterialien, die das Bewusstsein für das Profil von Daratumumab und für die Risiken, die durch die von Daratumumab induzierten "falsch positiven" Ergebnissen im indirekten Coombs-Test verbunden sind, erhöhen sollen einschließlich: • Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe und das Personal von Blutbanken, um über das Risiko einer Beeinträchtigung der Blutgruppenbestimmung und dessen Minimierung zu informieren; • Patientenwarnkarten
Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg	• Angehörige der Gesundheitsberufe, die Daratumumab verschreiben oder abgeben • Blutbanken • Patientenwarnkarten, die die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes und einen Hinweis auf die Notwendigkeit enthalten, die Packungsbeilage einzusehen
Pläne zur Bewertung der Wirkung der Maßnahme und Kriterien für ihren Erfolg	Berichte über eine Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung werden während der Beobachtung nach dem Inverkehrbringen ausgewertet. Zu den Erfolgskriterien gehören: • Verminderte oder stabile Häufigkeit von Berichten über unerwünschte Ereignisse infolge einer Störung der Blutgruppenbestimmung; • Verminderte oder stabile Trendanalysen von Interferenzen bei der Blutgruppenbestimmung in der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen.

Zusätzliche risikominimierende Maßnahme 2 Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe (DHPC). Die DHPC wurde im Juni 2019 in der Europäischen Union verteilt.	
Zielsetzung	Adressieren des wichtigen identifizierten Risikos einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus.
Begründung für die zusätzliche risikominimierende Maßnahme	Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe für das mögliche Risiko einer HBV-Reaktivierung und Bereitstellung von Leitlinien zur Risikominderung.
Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg	Angehörige der Gesundheitsberufe, die Daratumumab verschreiben
Pläne zur Bewertung der Wirkung der Maßnahme und Kriterien für ihren Erfolg	Trendanalysen aus der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen sollen im PSUR monitoriert werden. Die Bewertungen sind am Ende jedes PSUR-Berichtsintervalls durchzuführen. Eine stabile Trendanalyse in der Berichterstattung von Sicherheitsdaten nach Inverkehrbringen ist das Kriterium für den Erfolg.
Abkürzungen: DHPC: Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe (Direct Healthcare Professional Communication); HBV: Hepatitis-B-Virus; PSUR: regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report).	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben im Abschnitt 3.4 sind der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung der SmPC und der Zusammenfassung des RMP entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024.* 2024.
2. EMA. Europäische Arzneimittel-Agentur. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 2024.* 2024 [Abgerufen am: 28.01.2025].
https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) DARZALEX (daratumumab). Version: 10.1 Document No.: EDMS-RIM-1151042, 3.0 vom 29.02.2024.* 2024 [Abgerufen am: 28.01.2025].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/darzalex-epar-risk-management-plan_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studientitel	Name des Studien- registers /der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	Nicht zutreffend, weil Arzneimittel vor 01.01.2025 in Verkehr gebracht.							
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; LPI: Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (last patient in); NCT: National Clinical Trial SAS: statistisches Analysesystem (Statistical Analysis System). Quelle: Nicht zutreffend.								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

Anhang 3-A: Suchstrategien – systematische Literaturrecherche

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2025 January 07	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (65)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp AL amyloidosis/	5175
2	(al amyloidos* or light chain amyloidos* or immunoglobulin* amyloidos*).mp.	8857
3	1 or 2	9136
4	epidemiology/	291963
5	prevalence/	1068215
6	incidence/	646647
7	(epidemiolog* or prevalen* or inciden*).ti,ab.	3483496
8	4 or 5 or 6 or 7	3970999
9	3 and 8	1255
10	exp Europe/	1882645
11	(german* or deutsch*).mp.	686721
12	exp North America/	1720504
13	10 or 11 or 12	3942736
14	9 and 13	169
15	14 not medline.cr.	164
16	remove duplicates from 15	156
17	limit 16 to yr="2010 -Current"	149

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) 1946 to January 06, 2025	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	09.01.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (65)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/	1853
2	exp AL amyloidosis/	1853
3	(al amyloidos* or light chain amyloidos* or immunoglobulin* amyloidos*).mp.	4702
4	1 or 2 or 3	4702
5	epidemiology/	12640
6	prevalence/	364812
7	incidence/	315562
8	(epidemiolog* or prevalen* or inciden*).ti,ab.	2486721
9	5 or 6 or 7 or 8	2640636
10	4 and 9	450
11	exp Europe/	1602361
12	(german* or deutsch*).mp.	307609
13	exp north america/ or united states/	1736573
14	11 or 12 or 13	3424596
15	10 and 14	54
16	limit 16 to yr="2010 -Current"	49

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

Tabelle 3-34: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Dhebar S, Thompson J, Laires PA, Catini J, Lyons G. <i>MSR89 Machine Learning-Based Approach to Discover Subtypes of Light-Chain Amyloidosis Using US Claims Data</i> . Value in Health. 2024;27(6 Supplement):S276.	A4: Studiendesign
02	Duhamel S, Mohty D, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Aboyans V, et al. <i>Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: A population-based study</i> . Blood. 2017;130(Supplement 1).	A7: Publikationstyp
03	Emdin M, Perfetto F, Aimo A, Vergaro G, Buda G, Cappelli F, et al. <i>Approach to the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis. A consensus document by the Tuscan section of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Tusco-Umbrian section of the Italian Society of Cardiology (SIC)</i> . Giornale Italiano di Cardiologia. 2021;22(8):621-634. https://dx.doi.org/10.1714/3641.36218	A3: Endpunkte
04	Gimsing P, Holmstrom MO, Wrenfelt Klausen T, Frost Andersen N, Gregersen H, Pedersen RS, et al. <i>The Danish national multiple myeloma registry</i> . Clinical Epidemiology. 2016;8:583-587.	A1: Patientenpopulation
05	Hegenbart U, Fuhr N, Huber L, Kimmich C, Veelken K, Dittrich T, et al. <i>Two-Year Evaluation of the German Clinical Amyloidosis Registry</i> . Blood. 2021;138(Supplement 1):3780.	A3: Endpunkte
06	Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. <i>Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden</i> . BMC public health. 2012;12:974.	A1: Patientenpopulation
07	Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Stork S. <i>Review article amyloidosis-the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease</i> . Deutsches Arzteblatt International. 2020;117(10):159-166.	A3: Endpunkte
08	Kabat M, Varughese T, Zolotov E, Koprivnikar J. <i>Unveiling Alarming Trends: Worsening All Cause Mortality in US Adults over 25 with Amyloid 1999-2020 Analysis</i> . Blood. 2023;142(Supplement 1):2034.	A1: Patientenpopulation
09	Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. <i>Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis</i> . Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17(1):278.	A7: Publikationstyp
10	Kus J, Niewald M, Steenbuck ID, Mayer RS, Calba MA, Engelhardt M, et al. <i>AL-Amyloidosis: Navigating the path to diagnosis within the Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF)</i> . Oncology research and treatment. 2024;47(Supplement 2):274-275.	A3: Endpunkte
11	Laires PA, Evans J, Thompson J, Manwani R, Mudumby P, Field M, et al. <i>Prevalence, Incidence, and Characterization of LIGHT Chain Amyloidosis in the USA: A Real-World Analysis Utilizing Electronic Health Records (EHR)</i> . Blood. 2023;142(Supplement 1):6767.	A7: Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
12	Laires PA, Zhang Y, Manwani R, Silva AM, Catini J, Thompson J, et al. <i>EPH251 Subtype Distribution of Amyloidosis in the United States: Insights from an Electronic Health Records Database Analysis</i> . Value in Health. 2023;26(12 Supplement):S249.	A1: Patientenpopulation
13	Mellqvist UH, Cai Q, Hester LL, Grovdal M, Borsum J, Rahman I, et al. <i>Light-Chain Amyloidosis in Sweden (2011-2019): Incidence, Disease Burden, and Clinical Outcomes in Real-World Patients</i> . Blood. 2022;140(Supplement 1):5230-5231.	A7: Publikationstyp
14	Ney S, Ihle P, Ruhnke T, Gunster C, Michels G, Seuthe K, et al. <i>Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018</i> . Clinical Research in Cardiology. 2023;112(3):401-408.	A1: Patientenpopulation
15	Nuvolone M, Merlini G. <i>New Insights Into a Multifaceted Disease</i> . Mayo Clinic Proceedings. 2019;94(3):388-390.	A7: Publikationstyp
16	Porcari A, Pozzan M. <i>Editorial for the article: Hospitalization-based epidemiology of systemic and cardiac amyloidosis in the Veneto Region, Italy</i> . International Journal of Cardiology. 2024;401:131862.	A7: Publikationstyp
17	Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. <i>Healthcare resource utilization and costs in amyloid light-chain amyloidosis: A real-world study using US claims data</i> . Journal of Comparative Effectiveness Research. 2018;7(6):549-559.	A3: Endpunkte
18	Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. <i>Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019</i> . New England Journal of Medicine. 2020;382(16):1567-1568.	A3: Endpunkte
19	Sabinot A, Ghatti G, Pradelli L, Bellucci S, Lausi A, Palladini G. <i>State-of-the-art review on AL amyloidosis in Western Countries: Epidemiology, health economics, risk assessment and therapeutic management of a rare disease</i> . Blood Reviews. 2023	A7: Publikationstyp
20	Santos S, Jaime R, Pereira F, Pedrosa H, Pinto M, Miguel S. <i>MANAGEMENT AND PATIENT ESTIMATION OF AMYLOID LIGHT-CHAIN (AL) AMYLOIDOSIS IN PORTUGAL: RESULTS FROM A PHYSICIANS' SURVEY</i> . HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):3507.	A7: Publikationstyp
21	Schwotzer R, Flammer AJ, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, et al. <i>Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis</i> . Swiss Medical Weekly. 2020;150:w20364.	A3: Endpunkte
22	Schwotzer R, Flammer A, Averaimo M, Biedermann L, Brouwers S, Ehl N, et al. <i>Epidemiological data on AL-amyloidosis from the amyloidosis registry of the comprehensive amyloidosis network Zurich</i> . Swiss Medical Weekly. 2021;151(SUPPL 255):33S.	A7: Publikationstyp
23	Vuong J, Singh A, Falk RH, Merchant R, Dorbala S. <i>Geographic variation in public interest about amyloidosis in the United States and English speaking countries</i> . Amyloid. 2020;27(3):210-212.	A3: Endpunkte
24	Zampieri M, Nardi G, Del Monaco G, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. <i>Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany</i> . International Journal of Cardiology. 2021;335:123–7.	A3: Endpunkte

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
25	Zhang N, Cherepanov D, Romanus D, Kumar N, Hughes M, Faller DV. <i>Estimating the Global Epidemiology of Amyloid Light-Chain Amyloidosis With an Incidence-to-Prevalence Model</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19(10):e339.	A4: Studiendesign