

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A	15
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet B	20
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
DRd	Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason
DVMP	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison
D-VRd	Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
EMA	European Medicines Agency
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20
EQ-5D VAS	EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ID	Identifikationsnummer
IgA	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin G
inkl.	inklusive
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MM	Multipl. Myelom
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NA	Nicht verfügbar
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
s.c	subkutan
SMM	Schmelzendes Multipl. Myelom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
UE	Unerwünschtes Ereignis
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VMP	Bortezomib-Melphalan-Prednison
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Johnson & Johnson
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01FC01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42515
Pharmazentralnummer (PZN)	16354059 (1.800 mg Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	Der ICD10 Code C90.0 kodiert für sowohl das SMM als auch das MM
Alpha-ID	Multiples Myelom (alphabetische Sortierung): I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom I24347: Myelom I18647: Myelomatose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I21329:	Myelozytom
	I116107:	Plasmazellmyelom
	I21321:	Reticulosis plasmacellularis
	I21322:	Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung
	I31055:	Hupert-Krankheit in kompletter Remission
	I31063:	IgA [Immunglobulin A]-Plasmozytom in kompletter Remission
	I31064:	IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom in kompletter Remission
	I31057:	Kahler-Buzzolo-Krankheit in kompletter Remission
	I31056:	Kahler-Krankheit in kompletter Remission
	I31054:	Malignes Plasmom in kompletter Remission
	I116108:	Medulläres Plasmozytom in kompletter Remission
	I31058:	Morbus Kahler in kompletter Remission
	I31059:	Multiples Myelom in kompletter Remission
	I31051:	Multiples Plasmazellenmyelom in kompletter Remission
	I31062:	Myelom in kompletter Remission
	I31050:	Myelomatose in kompletter Remission
	I31060:	Myelozytom in kompletter Remission
	I116109:	Plasmazellmyelom in kompletter Remission
	I31061:	Plasmozytom in kompletter Remission
	I31052:	Reticulosis plasmacellularis in kompletter Remission
	I31053:	Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung in kompletter Remission
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; PZN: Pharmazentralnummer.		

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. ^b	Notification date: 07.04.2025 Decision date: 04.04.2025	A
Daratumumab® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Schmelzendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben.	Notification date: 23.07.2025 Decision date: 18.07.2025	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Wortlaut basierend auf „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ aus der Fachinformation. Abkürzungen: inkl.: inklusive.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. ^a	21.10.2024
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Pomalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom , die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL)Amyloidose .	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	20.01.2020
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib, Melphalan und Prednison</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	19.11.2019 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) 31.08.2018 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom , die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als <i>Monotherapie</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom , die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016
a: Wortlaut basierend auf „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ aus der Fachinformation. Abkürzungen: inkl.:inklusive.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd) <i>oder</i> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (DVMP) <i>oder</i> Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) <i>oder</i> Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) <i>oder</i> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP) <i>oder</i> Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).
B	Schwelendes Multiples Myelom, Hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms	Beobachtendes Abwarten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Anwendungsgebiet A:

Mit dem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab vom 16.05.2024 (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) wurde für das Anwendungsgebiet *Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*, die folgende zVT festgelegt:

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

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

Da dieses Anwendungsgebiet und das der gegenständlichen Nutzenbewertung identisch sind, folgt Johnson & Johnson der Festlegung des G-BA zur zVT, ergänzt um die Kombination Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Anwendungsgebiet B:

Zur Anwendung von Daratumumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet hat unter der Vorgangsnummer 2015-B-191 am 25. Februar 2016 ein Beratungsgespräch stattgefunden. Im damaligen Beratungsgespräch wurde die zVT wie folgt festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten.

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet in Deutschland keine Arzneimittel explizit zugelassen sind und dass auf Basis der Evidenzlage kein Wirkstoff als zVT empfohlen werden könne. Da auch keine nicht-medikamentöse Maßnahme für die vorliegende Indikation in Betracht kommt, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zVT bestimmt.

An dieser Ausgangssituation und der Evidenzlage haben sich seither keine wesentlichen Änderungen ergeben. Die aktuelle Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom (MM), die im Oktober 2024 veröffentlicht wurde, schreibt explizit: „Beim asymptomatischen (schwelenden = smouldering) MM erfolgt keine Behandlung.“ Johnson & Johnson folgt der vom G-BA gemäß Beratungsgespräch festgelegten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anwendungsgebiet A:

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens in der Zielpopulation erfolgt, der gängigen klinischen Praxis entsprechend, ein Zuschnitt der Studienpopulation auf Patienten ≥ 70 Jahre und Patienten jünger als 70 Jahre, die nach ärztlichem Ermessen beim Screening als nicht für eine ASZT geeignet eingestuft wurden. Eine post-hoc gebildete Subgruppe entsprechend der EMA-Definition zur ASZT-Eignung wird ergänzend dargestellt.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie CEPHEUS erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 2. Datenschnitt (07.05.2024)
Gesamtbewertung Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702
Mortalität

Ergänzend dargestellte Endpunkte
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle
NA vs. NA Monate HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175
Morbidität
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
25,7% vs. 14,5% OR=2,04 [1,13; 3,68]; p=0,0181
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
15,3% vs. 6,9% OR=2,41 [1,10; 5,27]; p=0,0248
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
3,06 vs. 1,64 Monate HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. 63,21 Monate HR=0,30 [0,18; 0,51]; p<0,0001
Morbidität
Ergänzend dargestellte Endpunkte
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5} Zellen
60,4% vs. 39,3% OR=2,37 [1,47; 3,80]; p=0,0004
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6} Zellen
45,8% vs. 26,9% OR=2,28 [1,40 3,73]; p=0,0009
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
46,5% vs. 27,6% OR=2,27 [1,39; 3,70]; p=0,0009
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
31,9% vs. 15,9%

OR=2,47 [1,40; 4,34]; p=0,0015
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵ Zellen
36,8% vs. 21,4% OR=2,14 [1,27; 3,61]; p=0,0040
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶ Zellen
23,6% vs. 13,8% OR=1,92 [1,05; 3,53]; p=0,0336
Gesamtansprechen (≥PR)
98,6% vs. 91,0% OR=7,17 [1,60; 32,11]; p=0,0033
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (≥VGPR)
93,8% vs. 87,6% OR=2,12 [0,92; 4,87]; p=0,0720
Komplettes Ansprechen oder besser (≥CR)
80,6% vs. 61,4% OR=2,65 [1,55; 4,54]; p=0,0003
Zeit bis zum ersten Ansprechen
0,79 vs. 0,79 Monate HR=1,14 [0,87; 1,49]; p=0,3470
Dauer des Ansprechens
NA vs. NA Monate HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001
Progressionsfreies Überleben
NA vs. 49,61 Monate HR=0,51 [0,35; 0,74]; p=0,0004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Beleg für einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
Verträglichkeit Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Gesamt UE
0,13 vs. 0,23 Monate HR=1,20 [0,92; 1,57]; p=0,1771

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
0,87 vs. 1,48 Monate HR=1,05 [0,82; 1,36]; p=0,6858
Schwerwiegende UE
12,32 vs. 8,31 Monate HR=0,93 [0,70; 1,23]; p=0,6004
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)
NA vs. 44,19 Monate HR=0,76 [0,54; 1,07]; p=0,1146
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,16; 0,66]; p=0,0018
UE von besonderem Interesse
<i>Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 21,06 vs. NA Monate HR=1,53 [1,09; 2,16]; p=0,0149
<i>Zytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 1,12 vs. 5,09 Monate HR=1,40 [1,06; 1,86]; p=0,0191
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208
<i>Virale Infektionen</i> <i>Gesamt UE</i> 35,91 vs. 47,97 Monate HR=1,49 [1,05; 2,11]; p=0,0270
<i>COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 51,52 vs. NA Monate HR=1,60 [1,01; 2,53]; p=0,0435
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> <i>Gesamt UE</i> 0,94 vs. 4,17 Monate HR=1,50 [1,14; 1,98]; p=0,0043

<i>PT COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 53,82 vs. NA Monate HR=1,66 [1,04; 2,67]; p=0,0347
<i>PT: Erythem an der Injektionsstelle</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169
<i>PT Konjunktivitis</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,07 [1,16; 70,91]; p=0,0356
<i>PT Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 21,26 vs. NA Monate HR=1,49 [1,06; 2,11]; p=0,0227
<i>PT Unwohlsein</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242
<i>PT Hypokaliämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,09 [1,26; 3,46]; p=0,0042
<i>PT Dehydration</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 0,98]; p=0,0457
<i>PT Trockenes Auge</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0479
<i>PT Hämatom</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,89 [1,28; 76,70]; p=0,0283
<i>PT Dysurie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394
<i>PT Hypogammaglobulinämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate

HR=4,89 [1,09; 21,92]; p=0,0380
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ; EQ-5D: EuroQoL Five Dimensions; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Anwendungsgebiet B:

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab als Monotherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bewertet. In diesem Dossier werden Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit der Studie AQUILA zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt.

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet B

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie AQUILA (D vs. ACTM)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.05.2024)
Gesamtbewertung Erheblicher Zusatznutzen
Mortalität Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,52 [0,27; 0,98]; p=0,0419
Morbidität Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms
NA vs. 38,93 Monate HR=0,45 [0,33; 0,62]; p<0,0001
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Diarrhö – Erstmalige Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,81 [1,01; 3,26]; p=0,0473
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
60,72 vs. 31,11 Monate

HR=0,72 [0,53; 0,97]; p=0,0308
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schmerzen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
25,23 vs. 14,72 Monate HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0201
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schmerzen – Erstmalig Bestätigte Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
71,85 vs. 60,81 Monate HR=0,67 [0,48; 0,95]; p=0,0248
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schmerzen – Erstmalige Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,54 [1,09; 2,17]; p=0,0144
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schmerzen – Erstmalig bestätigte Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,61 [1,06; 2,43]; p=0,0248
EORTC QLQ-MY20 Symptomskala – Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
35,94 vs. 17,97 Monate HR=0,72 [0,54; 0,94]; p=0,0180
EQ-5D VAS
Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen
Morbidität Ergänzend dargestellte Endpunkte
Zeit bis zur biochemischen Progression
60,75 vs. 25,00 Monate HR=0,48 [0,36; 0,65]; p<0,0001
PFS (SMM)
NA vs. 37,75 Monate HR=0,46 [0,34; 0,63]; p<0,0001
Zeit bis zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms
NA vs. 50,20 Monate HR=0,46 [0,33; 0,62]; p<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Beträchtlicher Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
29,37 vs. 18,96 Monate HR=0,76 [0,58; 0,99]; p=0,0451

EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
53,95 vs. 29,77 Monate HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0117
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Emotionale Funktion – Erstmalig bestätigte Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=0,65 [0,42; 0,99]; p=0,0457
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Emotionale Funktion – Erstmalig bestätigte Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,53 [1,02; 2,29]; p=0,0394
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Kognitive Funktion – Erstmalig bestätigte Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,72 [1,11; 2,66]; p=0,0160
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskala – Zukunftsperspektive – Erstmalig bestätigte Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
NA vs. NA Monate HR=0,67 [0,46; 0,98]; p=0,0396
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskala – Zukunftsperspektive – Erstmalig bestätigte Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte
14,13 vs. 34,23 Monate HR=1,35 [1,03; 1,77]; p=0,0309
Verträglichkeit Höherer oder geringerer Schaden nicht belegt
Gesamt UE
0,13 vs. 3,68 Monate HR=3,26 [2,61; 4,08]; p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
36,93 vs. NA Monate HR=1,33 [0,95; 1,86]; p=0,1021
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,47 [0,97; 2,22]; p=0,0708
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) ^a
5,7%
UE von besonderem Interesse

<i>Injektionsreaktionen</i> ^a <i>Gesamt UE</i> 16,6%
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> ^a <i>Gesamt UE</i> 27,5%
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 4,40 vs. 29,80 Monate HR=2,72 [2,09; 3,54]; p<0,0001
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA Monate HR=3,71 [1,74; 7,93]; p=0,0007
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,25 [1,57; 6,71]; p=0,0015
<i>PT-Aggregation Virusinfektionen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,57 [1,52; 4,37]; p=0,0005
<i>PT-Aggregation Virusinfektionen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA Monate HR=11,47 [1,19; 111,05]; p=0,0351
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> s. unter UE von besonderem Interesse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> s. unter UE von besonderem Interesse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende UE</i> s. unter UE von besonderem Interesse
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> <i>Gesamt UE</i> 4,96 vs. NA Monate

HR=3,40 [2,48; 4,67]; p<0,0001
<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 10,55 vs. 26,68 Monate HR=1,59 [1,21; 2,09]; p=0,0009
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> <i>Gesamt UE</i> 10,88 vs. NA Monate HR=3,10 [2,23; 4,29]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> <i>Gesamt UE</i> 32,89 vs. NA Monate HR=2,73 [1,90; 3,92]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,52 [1,73; 3,66]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,48 [2,73; 7,33]; p<0,0001
<i>SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,87 [2,82; 8,40]; p<0,0001
<i>SOC Gefäßerkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,35 [1,43; 3,85]; p=0,0007
<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,02 [1,19; 3,40]; p=0,0087
<i>SOC Untersuchungen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,77 [1,39; 5,53]; p=0,0040
<i>SOC Herzerkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate

HR=2,37 [1,21; 4,67]; p=0,0124
<i>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,61 [1,46; 8,95]; p=0,0056
<i>PT Infektion der oberen Atemwege</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,25 [2,41; 7,50]; p<0,0001
<i>PT Nasopharyngitis</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,19 [1,33; 3,59]; p=0,0020
<i>PT Pneumonie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,13 [1,01; 4,49]; p=0,0483
<i>PT Sinusitis</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,29 [1,21; 8,91]; p=0,0195
<i>PT Grippe</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=10,12 [1,29; 79,03]; p=0,0274
<i>PT Ermüdung</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,96 [1,88; 4,66]; p<0,0001
<i>PT Fieber</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,81 [2,43; 13,88]; p<0,0001
<i>PT Erythem an der Injektionsstelle</i> ^a <i>Gesamt UE</i> 16,1%
<i>PT Ödem peripher</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=6,61 [1,96; 22,24]; p=0,0023

<i>PT Brustkorbbeschwerden</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,98 [1,09; 22,75]; p=0,0384
<i>PT Myalgie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,26 [1,03; 4,96]; p=0,0425
<i>PT Muskelspasmen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=12,01 [1,56; 92,37]; p=0,0170
<i>PT Diarrhö</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,83 [2,96; 11,46]; p<0,0001
<i>PT Übelkeit</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,42 [2,13; 9,16]; p<0,0001
<i>PT Schmerzen Oberbauch^b</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate RD=6,20% [2,80%; 9,60%]; p=0,0003
<i>PT Gastroösophageale Refluxerkrankung</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,90 [1,32; 26,34]; p=0,0202
<i>PT Dyspepsie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,68 [1,02; 21,45]; p=0,0471
<i>PT Kopfschmerz</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,92 [1,54; 5,53]; p=0,0010
<i>PT Periphere sensorische Neuropathie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,33 [1,55; 18,30]; p=0,0078

<i>PT Husten</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,87 [1,48; 5,56]; p=0,0018
<i>PT Dyspnoe</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,09 [1,50; 6,35]; p=0,0021
<i>PT Nasenverstopfung</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=6,08 [1,79; 20,65]; p=0,0038
<i>PT Schmerzen im Oropharynx</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,32 [1,55; 18,24]; p=0,0079
<i>PT Rhinorrhoe</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,41 [1,20; 24,41]; p=0,0281
<i>PT Erythem^b</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate RD=8,80% [4,80%; 12,80%]; p<0,0001
<i>PT Pruritus</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=17,51 [2,33; 131,49]; p=0,0054
<i>PT Ausschlag</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=15,14 [2,00; 114,27]; p=0,0084
<i>PT Alopezie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=10,27 [1,31; 80,23]; p=0,0264
<i>PT Schlaflosigkeit</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,48 [3,75; 23,97]; p<0,0001

<i>PT Hitzegefühl^b</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate RD=5,20% [2,10%; 8,30%]; p=0,0012
<i>PT Palpitationen</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=12,13 [1,58; 92,81]; p=0,0163
a: Da im Vergleichsarm keine Therapie verabreicht wird, werden im Vergleichsarm keine Ereignisse gezählt. Aus diesem Grund wird hier der Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis im Daratumumab-Arm berichtet. b: Im Vergleichsarm wurden keine Ereignisse berichtet. Aus diesem Grund wird hier die RD angegeben. Abkürzungen: ACTM: Beobachtendes Abwarten (Active Monitoring); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events ; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20; HR: Hazard Ratio ; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	ja
B	Schwelendes Multiples Myelom, Hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A:

Die Ergebnisse der Studie CEPHEUS zeigen durch die Hinzunahme von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VRd ein konsistentes Bild mit signifikanten Vorteilen in der Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel der Onkologie. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* weist einen numerischen Vorteil nahe der Signifikanzgrenze zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702) auf, womit sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT ergibt.

Aufgrund eines hohen Anteils an COVID-19 Todesfällen zu einem frühen Zeitpunkt, als noch keine Schutzmaßnahmen etabliert waren, ist infolge der bekannten erhöhten Infektanfälligkeit, die durch Daratumumab induziert wird, eine Verzerrung in der Analyse des Gesamtüberlebens durch COVID-19 zuungunsten des Daratumumab-Arms in der Studie CEPHEUS anzunehmen. In der heutigen Versorgungssituation ist der Einfluss von COVID-19 minimiert, weshalb der Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*, eine in Bezug auf die Versorgungsrealität unverzerrtere Analyse darstellt.

Im ergänzend dargestellten Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175).

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich im Endpunkt *Gesamtüberleben* ein numerisch deutlicher Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Es ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* sowie der patientenberichteten Symptomatik. Die *Symptomskala Obstipation* weist einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmaligen Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte auf. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die ergänzend dargestellten Endpunkte in der Morbidität. Bei dem durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückten Zustand der funktionellen Heilung, welcher der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, handelt es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Im Endpunkt *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab gegenüber der Vergleichstherapie eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Patienten unter Daratumumab haben eine 67 % geringere Wahrscheinlichkeit einen Verlust einer wirksamen Erstlinientherapie im Anwendungsgebiet zu erleiden.

Bei der Einzelbetrachtung von *UE von besonderem Interesse* und SOC/PT sind auf Ebene *Gesamt UE* Vor- und Nachteile aufgetreten, wobei letztere zu einem Großteil auf die *PT Neutropenie* und *COVID-19* zurückzuführen sind. Insgesamt bestätigt sich in der Studie CEPHEUS das bereits bekannte und gut zu steuernde Verträglichkeitsprofil von Daratumumab.

Daraus ergibt sich eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesamtschau

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

Anwendungsgebiet B:

Die Ergebnisse der Studie AQUILA zeigen für erwachsene Patienten mit SMM, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben, für die Behandlung mit einer Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel der Onkologie.

Es ergibt sich im Endpunkt *Gesamtüberleben* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,52 [0,27; 0,98]; p=0,0419). In der Studie AQUILA sind im Daratumumab-Arm 15 (7,7 %) gegenüber 26 (13,3 %) Patienten im ACTM-Arm

verstorben. Daratumumab reduziert gegenüber Beobachtendem Abwarten das Risiko zu versterben um 48 %.

Die Folgetherapien, die zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt werden, haben einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Der Therapiestandard in der Behandlung des Multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich verändert. In der Erstlinienbehandlung wurden erst kürzlich hochwirksame Vierfachkombinationen in die Leitlinien aufgenommen. In der Studie AQUILA werden zum 1. Datenschnitt zum Großteil leitlinienkonforme, moderne Anti-myelom-Therapien als Folgetherapien eingesetzt. Der Anteil an Stammzelltransplantationen in der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms in der Studie AQUILA entspricht dem im deutschen Versorgungsalltag. In der Studie AQUILA werden zum 1. Datenschnitt rund 80 % der Studienteilnehmer, die eine ASZT erhalten, und über 60 % der Studienteilnehmer, die keine ASZT erhalten, in der ersten Folgetherapie mit Leitlinien- sowie zVT-konformen Induktionstherapien behandelt. Folglich entsprechen die verabreichten Folgetherapien in der Studie AQUILA dem überwiegend bis heute gültigen Standard im deutschen Behandlungsalltag.

In der Studie AQUILA zeigt sich eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Daraus resultiert eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Daratumumab Monotherapie und es ergibt sich in der Nutzenkategorie **Mortalität** ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in der *Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms* sowie der patientenberichteten Symptomatik. 32 % der Studienteilnehmer im Daratumumab-Arm haben bisher eine Myelom-Diagnose erhalten, gegenüber 51 % im Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die ergänzend dargestellten Endpunkte. Laut den Autoren des Abschlussberichts des BMBF-geförderten Forschungsprojekts „TRANSCAN V – iMMunocell“ scheint in der Vermeidung des Überganges aus dem SMM in das aktive, symptomatische MM eine realistische Chance auf Heilung zu liegen. Durch die Daratumumab Monotherapie können die Patienten im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten mehrere Jahre länger ohne die Diagnose eines Multiplen Myeloms leben und damit die palliative Therapiesituation hinauszögern. Konsistent dazu verlängert sich für die Patienten auch die Zeit bis zu patientenberichteter Krankheitssymptomatik, *Schmerzen* und *Dyspnoe*. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und es ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab, die auf eine spürbare Linderung der Folgen der Diagnose eines Hochrisiko-SMM hindeuten. Mit der Daratumumab Monotherapie können im Vergleich zur zVT die *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands*, der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Emotionalen Funktion und der *Zukunftsperspektive* hinausgezögert werden, umgekehrt verbessern sich bei den Patienten die *Zukunftsperspektive*, *Kognitive* und *Emotionale Funktion* signifikant gegenüber dem Beobachtenden Abwarten.

Somit bestätigen die Ergebnisse der Studie AQUILA den positiven Einfluss einer wirksamen Präventionsbehandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden. Darin besteht eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und es ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Abgesehen von den *UE von besonderem Interesse SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und für die *PT-Aggregation Virusinfektionen* sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in schweren und schwerwiegenden Ereignissen aufgetreten. Es handelt sich um gut behandelbare UE, was sich auch in einer geringen Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt. Zudem gehen diese UE nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher, im Gegenteil zeigen sich im Daratumumab-Arm in der Nutzenkategorie Lebensqualität sogar Vorteile. Dadurch lässt sich schlussfolgern, dass die Toxizität der Daratumumab Monotherapie mit dem Behandlungsbedarf der Patienten in Einklang ist. Im Vergleich zur zVT zeigen sich Nachteile in der Verträglichkeit, die aber nicht derart sind, dass sie die Ergebnisse in den anderen Nutzenkategorien negativ beeinflussen und in der Folge herabstufen würden. Folglich ist ein **höherer oder geringerer Schaden nicht belegt**.

Gesamtschau

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben.

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

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

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

Anwendungsgebiet A

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

Anwendungsgebiet B

Für die Behandlung mit Daratumumab kommen alle erwachsenen Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben, als Zielpopulation in Betracht.

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

Anwendungsgebiet A

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert. Mittlerweile steht, insbesondere in den hinteren Therapielinien, eine Vielzahl an Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, um die Erkrankung zu behandeln. In der ersten Therapielinie hat sich gezeigt, dass Kombinationen mit Daratumumab sowohl bei ASZT-geeigneten als auch ASZT-ungeeigneten Patienten einen großen therapeutischen Fortschritt bringen. In allen randomisierten, kontrollierten Studien haben die Auswertungen der Langzeitdaten den Vorteil des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) der Kombination mit Daratumumab bestätigt. Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, die die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage stellen. Als Resultat der immer besseren

Therapieergebnisse in der Behandlung des Multiplen Myeloms wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend das Thema „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert.

Das Erreichen eines MRD-negativen tiefen Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert, weshalb in den letzten Jahren der Zustand eines tiefen und anhaltenden Ansprechens als erste Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert wurde. Auch in der S3-Leitlinie wird das Erreichen eines klinischen CR sowie MRD-Negativität als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist. In der Literatur werden verschiedene Heilung-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die Remission in SMM- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert. Damit einher geht die Frage, welche Kriterien in Zukunft geeignet sind, um Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als potenziell heilbar klassifizieren zu können. Bereits heute sind das Ansprechen und eine anhaltende MRD-Negativität ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter.

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

In der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die nicht für eine ASZT geeignet sind, ist es entscheidend, eine nachhaltig wirksame Therapie so früh wie möglich einzusetzen, sodass eine tiefe und anhaltende Remission erreicht wird und dadurch das Fortschreiten der Krankheit verzögert und das Überleben bei einem guten Sicherheitsprofil verlängert wird.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Vierfachkombination Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Durch die Gabe der Vierfachkombination Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wird das leitlinienkonforme Therapieziel eines langanhaltenden und tiefen Ansprechens ohne nachweisbare Zeichen der Erkrankung angestrebt. Indem 4 Wirkmechanismen eingesetzt werden, soll die Heterogenität der Klone sowie die Tumorzellen unter die Nachweisgrenze reduziert werden. D-VRd ermöglicht so vielen Patienten diesen Zustand, ausgedrückt durch eine MRD-Negativität bei mindestens vollständigem Ansprechen, zu erreichen. Ein Großteil dieser Patienten kann die tiefe Remission und anhaltende MRD-Negativität über 3 Jahre aufrecht halten. Patienten in einer kompletten Remission sind frei von myelomspezifischen Symptomen. Der anhaltende Zustand der Abwesenheit krankheitsspezifischer Symptome kann als funktionelle Heilung bezeichnet werden, was unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis darstellt.

Die Aufrechterhaltung der MRD-Negativität geht mit einer besseren Kontrolle der patientenberichteten Symptomatik, unerwünschter Ereignisse und allgemein einer verbesserten Steuerung der Erkrankung einher. Die nachhaltige Wirksamkeit der Kombination D-VRd

verzögert konsequenterweise den Progress, die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie und verlängert das Gesamtüberleben.

D-VRd kann durch das Erreichen eines tiefen Ansprechens und einer anhaltenden MRD-Negativität den Bedarf nach einer anhaltend wirksamen Therapie bei einem gutem Sicherheitsprofil decken.

Anwendungsgebiet B

Es besteht ein Bedarf an Interventionen, um Patienten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung eines MM möglichst lange vor dem Progress zum aktiven MM zu bewahren. Ergebnisse einer erst kürzlich publizierten Meta-Analyse zeigen, dass Patienten mit SMM, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines MM haben, hinsichtlich entscheidender Outcome Parameter, wie Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, von einer therapeutischen Intervention profitieren. Eine frühzeitige Intervention bei Hochrisikopatienten könnte in Zukunft also eine alternative Empfehlung darstellen und eine wichtige therapeutische Lücke schließen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Daratumumab als Monotherapie kann die Zeit bis zur Diagnosestellung eines aktiven MM bei Patienten mit Hochrisiko-SMM signifikant verlängern. Die Patienten können dementsprechend länger ohne aktives Myelom leben. Insgesamt stellt Daratumumab eine effektive und sehr gut verträgliche Therapieoption für eine Intervention beim SMM mit hohem Risiko zur Entwicklung eines MM dar. Dies wurde in der Studie AQUILA sowohl für Patienten gezeigt, die anhand der AQUILA 2016 Kriterien als Hochrisiko-SMM Patienten klassifiziert werden, als auch für die Hochrisiko-SMM Patienten gemäß Mayo 2018 Kriterien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	3.283 bis 3.633
B	Schwelendes Multiples Myelom, Hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms	160 bis 323
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.283 bis 3.633
B	Schwelendes Multiples Myelom, Hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms	Erwachsene Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	160 bis 323
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 120.163,01 €
		<u>Folgejahre:</u> 76.683,17 €
B	Schwelendes Multiples Myelom, Hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.586,30 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 120.163,01 €
		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Folgejahre:</u> 76.683,17 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 134.536,57 € <u>Folgejahre:</u> 76.455,57 €
		Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		Erstes Behandlungsjahr: 139.220,59 € Folgejahre: 75.505,30 €
		Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		14.746,47 €
		Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 9.809,11 € <u>Folgejahre:</u> 950,27 €
		Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15.901,86 € <u>Folgejahre:</u> 6.295,44 €
B	Schwelendes Multiples Myelom, Hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben	22.726,02 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung.

Dosierung, Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Juli 2025).

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

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dokuments zugelassen ist, somit auch auf die bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiete A und B.

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 Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Um das Risiko von Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen (*infusion related reactions*, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“ und Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex[®].

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 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[®] (Daratumumab) 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[®] (Daratumumab) 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.