

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 3 B

Daratumumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben

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

Stand: 15.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	76

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	77
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	79
Anhang 3A	: Suchstrategien – systematische Literaturrecherche.....	80
Anhang 3B	: Suchstrategien – systematische Literaturrecherche Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (systematische Literaturrecherche).....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien für MGUS, SMM und MM nach IMWG 2014 (9) und Darstellung unterschiedlicher Modelle des Hochrisiko-SMM (modifiziert nach (10))....	16
Tabelle 3-2: Merkmale der im Volltext geprüften Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz von SMM basierend auf einer systematischen Literaturrecherche.....	24
Tabelle 3-3: Schätzung der Prävalenz des klinisch diagnostizierten SMM für Deutschland auf Basis der neuesten Angabe in Jimenez-Zepeda et al. (34).....	25
Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz deutscher SMM-Patienten für das Jahr 2025 basierend auf publizierten Inzidenzraten.....	27
Tabelle 3-5: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Anzahl und Anteil der GKV-Versicherten	31
Tabelle 3-8: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030	32
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-10: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3	34
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	49
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	50
Tabelle 3-18: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie.....	56
Tabelle 3-19: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)	56
Tabelle 3-20: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	57

Tabelle 3-21: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	58
Tabelle 3-22: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	58
Tabelle 3-23: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)	59
Tabelle 3-24: Dosierungsschema für DARZALEX als Monotherapie bei Schwelendem Multiplen Myelom (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)	60
Tabelle 3-25: Dosierungsschema für Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose ^a	60
Tabelle 3-26: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	72
Tabelle 3-27: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	72
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	78
Tabelle 3-30 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase.....	80
Tabelle 3-31 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline.....	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Abgrenzung des aktiven Multiplen Myeloms von seinen Vorstufen, die sich durch ihre Progressionswahrscheinlichkeit unterscheiden	14
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation mit entsprechender Unter- und Obergrenze.....	30
Abbildung 3-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3..	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CRAB	Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions)
DFL	Durchstechflasche
DHPC	Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe (Direct Healthcare Professional Communication)
DMMR	Dänisches Nationales Multiple Myelom-Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
DTT	Dithiothreitol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	In der Europäischen Union festgelegte Stichtage (European Union Reference Dates)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
g	Gramm
HBV	Hepatitis-B-Virus
IFE	Immunofixation Electrophoresis (Immunfixations-Assays)
IgA	Immunglobulin A
IU	International Unit
IgG1κ	Immunglobulin G1κ
IMWG	International Myeloma Working Group
IRRs	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion Related Reactions)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
l	Liter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
M-Protein	Monoklonales Protein
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).
MRT	Magnetresonanztomografie
NCDB	National Cancer Data Base
PAES	Post authorisation efficacy study
PSURs	Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMM	Smouldering (oder schwelendes) Myelom
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SMR	Schwedisches Myelom-Register
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
Vd	Bortezomib-Dexamethason
VMP	Bortezomib-Melphalan-Prednison
VTd	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers 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.

Für das gegenständliche Anwendungsgebiet von Daratumumab lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- Beobachtendes Abwarten.

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 gegenständlichen Anwendungsgebiet hat unter der Vorgangsnummer 2015-B-191 am 25. Februar 2016 ein Beratungsgespräch stattgefunden (1). 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 (2), schreibt explizit: „Beim asymptomatischen (schwelenden = smouldering) MM erfolgt keine Behandlung.“ Johnson & Johnson folgt der vom G-BA gemäß Beratungsgespräch festgelegten zVT.

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 Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-191 vom 25. Februar 2016 entnommen (1). Zudem wurden die aktuellen deutschen Leitlinien für das MM, die S3-Leitlinie in ihrer aktuell gültigen Fassung von Februar 2022 (3) sowie die aktuellere Onkopedia-Leitlinie, die im Oktober 2024 veröffentlicht wurde (2), zur Beurteilung der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland herangezogen.

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. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-8-191 - Daratumumab zur Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit einem Smouldering Myelom. 2016.
2. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom. Stand Oktober 2024. 2024 [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

3. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022*. 2022 [abgerufen am: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.

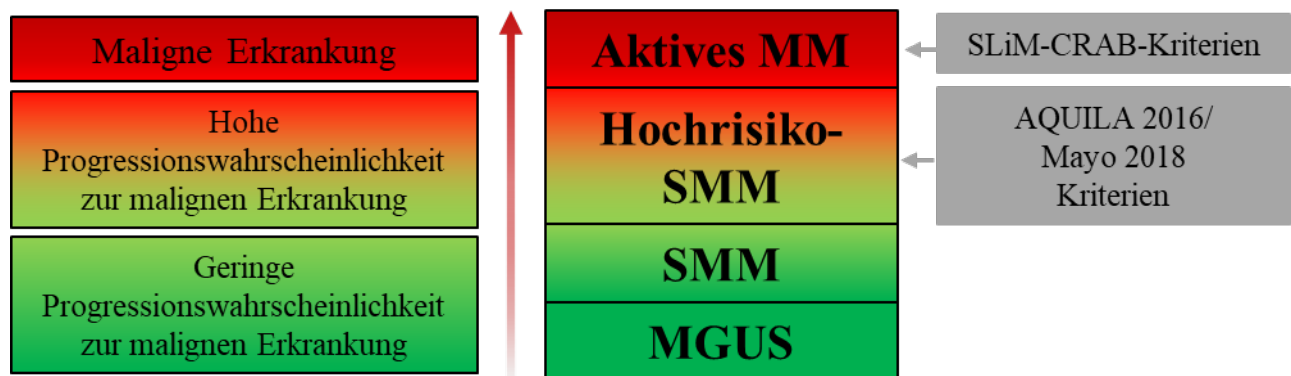
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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.

Das Smouldering Myelom – die Vorstufe des Multiplen Myeloms

Beim Smouldering Myelom (SMM) handelt es sich um einen Zustand, der auf Basis der aktuell gültigen diagnostischen Kriterien zwischen der Monoklonalen Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und dem MM eingeordnet wird (s. Abbildung 3-1 und Tabelle 3-1) (1). Patienten mit SMM haben zwar ein Tumorleiden, aber noch keine MM-spezifischen Krankheitszeichen. Sie weisen jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko auf, in ein aktives MM überzugehen (2-4) (s. Abbildung 3-1).



Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (5).

Abbildung 3-1 Abgrenzung des aktiven Multiplen Myeloms von seinen Vorstufen, die sich durch ihre Progressionswahrscheinlichkeit unterscheiden

Das klinische Erscheinungsbild des Smouldering Myeloms

Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung schleichend. Obwohl das SMM per Definition asymptomatisch ist, können in Einzelfällen unspezifische Symptome wie Fatigue, Schwäche oder Schmerzen auftreten (6). Diese sind jedoch nicht Ausdruck einer Organbeteiligung, sondern eher auf die monoklonale Proteinbildung oder die immunologische Veränderung zurückzuführen (7). Daher entdecken Ärzte ein MM [oder seine Vorstufen] häufig als Zufallsbefund bei einer Blut- oder Urinuntersuchung (8).

Diagnosekriterien

Das SMM wird seit den 2014 aktualisierten International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien (9) diagnostisch erfasst durch das Vorhandensein von

- Klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\text{-}60\%$ und/oder
- Monoklonales Protein (M-Protein) im Serum $\geq 30\text{ g/l}$ und/oder
- M-Protein im Urin $\geq 500\text{ mg/24 h}$ (nur beim Leichtkettentyp) und
- Nicht nachweisbaren Endorganschäden (Tabelle 3-1) (10)

Die Grundlagen der Diagnose eines MM und somit auch der Einleitung der Erstlinientherapie bilden die SLiM-CRAB Kriterien der IMWG (Tabelle 3-1) (10, 11). Die SLiM-Kriterien fragen den Anteil klonaler Plasmazellen an allen Knochenmarkszellen ab (S $\geq$ Sixty percent ($\geq 60\%$)), die Erhöhung des Leichtkettenquotienten im Serum (Li=Leichtkettenquotient im Serum ≥ 100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)) sowie das Vorhandensein fokaler Läsionen an den Knochen (M ≥ 1 fokale Läsion $> 1\text{ cm}$ nachgewiesen durch Magnetresonanztomografie (MRT)).

Die CRAB-Kriterien berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie C, Niereninsuffizienz R, Anämie A sowie Knochenbeteiligung B, die aussagekräftig für einen weiten Teil des klinischen Erscheinungsbildes des MM sind. Die international konsentierten Grenzwerte berücksichtigen ein Vorliegen von durch die Krankheit ausgelösten Organschäden.

Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben

Das SMM hat klinische Relevanz, da etwa 10 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren in ein aktives MM übergehen (12). Die Pathologie des Krankheitsverlaufs von MGUS über SMM bis hin zum MM ist durch eine Reihe von genetischen Aberrationen gekennzeichnet und wird durch verschiedene zugrundeliegende Risikofaktoren bestimmt (13). Seit Publikation der SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG im Jahr 2014 (9) wird weiter nach Risikostratifikationsmodellen geforscht, die die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Entwicklung eines MM weiter verbessern sollen. Das Ziel dabei ist, zu untersuchen, ob durch eine therapeutische Intervention bei Hochrisiko-SMM der Übergang vom Hochrisikozustand zu einem manifesten Multiplen Myelom verzögert werden kann. In Tabelle 3-1 sind die verschiedenen Modelle zur Risikostratifizierung dargestellt. Ergebnisse einer kürzlich publizierten retrospektiven Beobachtungsstudie weisen darauf hin, dass Hochrisiko-SMM Patienten unabhängig von dem gewählten Risikostratifizierungsmodell eine schlechtere Prognose haben (14).

Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien für MGUS, SMM und MM nach IMWG 2014 (9) und Darstellung unterschiedlicher Modelle des Hochrisiko-SMM (modifiziert nach (10))

Diagnose	MGUS	SMM	Hochrisiko-SMM		MM	
		IMWG 2014	AQUILA 2016 ^b	Mayo 2018 ^c	SLiM	CRAB
Kriterien	alle folgenden Kriterien	≥1 der Kriterien	Klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥10 % und ≥1 der Kriterien	≥2 der Kriterien	≥ 1 der Kriterien	Endorganschäden ^d nachweisbar und ≥1 der Kriterien
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	<10 %	≥10-60 %	>50 bis <60 %	>20 %	≥60 %	≥10 %
Mono-klonales Protein im Serum	<30 g/l	≥30 g/l	≥30 g/l	>20 g/l		nachweisbar
Freier Leichtkettenquotient	abnormal ^a		≥8 bis <100	>20 %	≥100 % und betroffene Leichtkette ≥100 mg/l	
Immundefizienz			Immundefizienz mit Reduktion von 2 unbeteiligten Immunglobulin-Isotypen			
Weitere			IgA SMM		≥1 Herdbefund im MRT	

^a nur beim Leichtkettentyp^b Quelle: Dimopoulos et al. 2024 (15)^c Quelle: Lakshman et al. 2018 (16)

Im Jahr 2020 wurde diese Risikostratifizierung durch eine internationale Expertengruppe (IMWG) noch um das Vorhandensein genetischer Anomalien ergänzt (12).

^d Endorganschäden - CRAB Kriterien: Hyperkalzämie (hyperCalcemia) und/oder Niereninsuffizienz (Renal insufficiency) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) (Anemia) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (Bone lesions)

Abkürzungen: CRAB: Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions); g: Gramm; IgA: Immunglobulin A; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; MM: Multiples Myelom; MRT: Magnetresonanztomografie; SMM: Smouldering (oder schwelendes) Myelom.

Aktuelle Therapie des Smouldering Myeloms

Die Leitlinien empfehlen aktuell keine Behandlung des SMM, sondern ein beobachtendes Abwarten mit regelmäßigen Kontrollen, in dem alle 3 bis 6 Monate Verlaufskontrollen durchgeführt werden sollten, um frühzeitig Anzeichen einer Progression zu erkennen (11).

Therapieziele beim Smouldering Myelom mit hohem Risiko zur Entwicklung eines MM

Patienten mit einem SMM haben zwar ein Tumorleiden, aber noch keine MM-spezifischen Krankheitszeichen, weshalb sie nicht in einer palliativen Therapiesituation sind (11, 12). Aus diesem Grund ist das wichtigste Therapieziel bei Patienten mit einem SMM das Aufrechterhalten dieses Stadiums und somit die Verzögerung der Zeit bis zur Diagnose des MM (12, 17-19). Auch wenn nach der Diagnose eines MM mittlerweile für einige Patienten durch den Einsatz intensiver Therapiekombinationen das Erreichen einer Langzeitremission möglich ist, befinden sich viele Patienten bereits kurz nach Diagnosestellung des MM in einer palliativen Therapiesituation.

So fassen die Autoren des Abschlussberichts des BMBF-geförderten Forschungsprojekts „TRANSCAN V – iMMunocell: Entwicklung minimal-invasiver Verfahren zur Identifikation von Smouldering Myelom (SMM) Patienten“ zusammen: „Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Erkrankung ausgehend von Plasmazellen im Knochenmark und gilt weiterhin als nicht heilbar. Trotz einer großen Anzahl an neuen Therapiemöglichkeiten, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, entstehen regelhaft Resistenzen gegen alle verfügbaren Medikamente. Eine realistische Chance auf Heilung scheint in der Vermeidung des Überganges aus der prämaligen Vorstufe dem Smouldering Multiplem Myelom (SMM) in das aktive, symptomatische MM zu liegen (20)“

Zudem wird durch das Aufrechterhalten des Zustands eines SMM das Auftreten von spürbaren und ggf. schwerwiegenden Symptomen verzögert bzw. sogar verhindert und somit eine normale Lebensqualität bewahrt (15). Teilnehmer mit MGUS oder SMM, die an einer Survey-Befragung im Vereinigten Königreich teilgenommen haben, empfahlen wirksame Präventionsbehandlungen, um so die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen aufrechtzuerhalten, da diese sehr wahrscheinlich die Unsicherheiten im Leben mit MGUS und SMM lindern könnten (21). Dabei gilt es auch, die potenzielle Toxizität einer Intervention mit dem Behandlungsbedarf der Patienten in Einklang zu bringen (22).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu betrachtende Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit SMM, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines MM haben. Wie in Tabelle 3-1 dargestellt, gibt es verschiedene Modelle zur Charakterisierung einer Hochrisiko-SMM Population.

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.

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 (23). 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.

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 die Inzidenz und Prävalenz des SMM bei erwachsenen Patienten in Deutschland dar, inklusive Angaben zum Hochrisiko-SMM gemäß dem Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers, sofern dies möglich ist. Die Herleitung des Anteils von Patienten mit

Hochrisiko-SMM erfolgt im Abschnitt 3.2.4 und beruht auf den Zahlen, die in diesem Kapitel 3.2.3 für die Inzidenz des SMM ermittelt werden.

3.2.3.1 Vorbetrachtung

Bisher existieren für Deutschland keine validen epidemiologischen Kennzahlen zum SMM. Der ICD10 Code C90.0 kodiert für sowohl das SMM als auch das MM. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die für das MM typischen diagnostischen Merkmale fehlen (4, 12, 16, 24, 25). Im Folgenden werden verschiedene Ansätze zur Schätzung der Zielpopulation geprüft.

Analyse von Krankenkassendaten

Eine erste mögliche Herangehensweise an eine Krankenkassendatenanalyse stellt eine Auswertung der dokumentierten internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10)-Kodierungen dar. In der Klasse der sonstigen Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes unter der Ziffer D47 wird das MGUS unter D47.2 codiert, welches noch vor einem SMM diagnostiziert wird. Das MM wird durch die Codierung C90.0 identifiziert. Aufgrund eines fehlenden eindeutigen ICD-10 Codes lässt sich das SMM nicht trennscharf definieren, folglich ist eine Krankenkassendatenanalyse nicht durchführbar.

Offizielle Register oder Datenbanken

Es sind keine Daten aus offiziellen Datenbanken oder Registern identifizierbar, die für eine valide Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des SMM in Deutschland geeignet wären. Zur Beantwortung der Fragestellung nach einer Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der erwachsenen Patienten mit SMM in Deutschland wird daher eine systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt.

3.2.3.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Systematische Literaturrecherche

Die Methodik der SLR ist in Abschnitt 3.2.6 dokumentiert. Um die Aktualität der Daten zu gewährleisten, wurden im Selektionsprozess Studien ausgeschlossen, deren jüngste Daten einen Stand vor 2010 wiedergeben. Zudem wurde die Suche geografisch auf Deutschland, Europa und Nordamerika (USA, Kanada) eingegrenzt (siehe Anhang 3A). 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 das SMM 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 581 Referenzen auf ihre Relevanz für die obengenannte Fragestellung geprüft. Das Screening wurde in beiden Stufen (Titel-/Abstract- und Volltextscreening) unab-

hängig von 2 Reviewern durchgeführt. Daraus konnten insgesamt 6 Publikationen zur Berechnung der Prävalenz oder der Inzidenz des SMM identifiziert werden. Im Folgenden werden die selektierten Studien kurz zusammengefasst:

Blimark et al. (2018) (26) berichten im Rahmen des prospektiven schwedischen Myelom-Registers (SMR) über die Epidemiologie, Behandlung und Überlebensdaten von Patienten mit neu diagnostiziertem MM, einschließlich asymptomatischer und lokalisierter Verlaufsformen. Erfasst wurden alle Neuerkrankungen zwischen 2008 und 2015 mit einer Nachbeobachtung der bis 2014 diagnostizierten Fälle bis Dezember 2016. Ziel des Registers ist eine möglichst vollständige Abbildung der realen Versorgungssituation. Die Analyse basiert auf einer nahezu vollständigen Erfassung (97 %) von insgesamt 4.904 Patienten mit einem medianen Alter von 71 Jahren (70 Jahre bei Männern, 73 Jahre bei Frauen) und einer 1-Jahres-Nachbeobachtung von 3.558 Patienten mit symptomatischer Erkrankung (92 % der Patienten). Die rohe und altersadjustierte Gesamtinzidenz der Myelom-Fälle (MM und SMM) zeigt 7,0 bzw. 6,8 Fälle pro 100.000 Einwohner. Die entsprechenden Inzidenzen für europäische und Weltstandardpopulationen betragen 4,8 bzw. 3,2. Da von diesen Myelom-Fällen 81,3 % mit einem MM und 18,6 % mit einem SMM diagnostiziert wurden, lässt sich daraus eine alters-adjustierte Inzidenz für SMM von 1,3 Fällen pro 100.000 ($6,8 \times 0,186$) schließen.

In einer neueren Veröffentlichung von Blimark et al. (2021) (27) wurde eine deskriptive Real-World-Evidenz-Studie basierend auf den dänischen und schwedischen nationalen Registern durchgeführt, um die Epidemiologie und Outcome-Daten von Patienten mit MM zu untersuchen. Der Studienzeitraum umfasst Daten zur Erstlinienbehandlung von über 10.000 MM-Patienten aus Dänemark (2005–2018) und Schweden (2008–2018). Die betrachteten Datenbanken sind das dänische Nationale Multiple Myelom-Register (DMMR) und das SMR, die jeweils 2005 bzw. 2008 eingerichtet wurden und auch Patienten mit SMM erfassen. Hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz von SMM wird jedoch auf separate Analysen älterer Registerdaten zurückgegriffen: Eine SMR-Studie (2008–2012) zeigt die Inzidenz von SMM basierend auf bevölkerungsbasierten Daten von Kristinsson et al. (2013) (28) von 2.494 Myelom-Patienten, wobei 14,4 % ($n=360$) mittels IMWG-Kriterien als SMM klassifiziert wurden. Diese Studie berichtet eine altersstandardisierte Inzidenz von SMM von 0,44 Fällen pro 100.000 Personen. Bei Anwendung des Mayo Clinic Risikomodells werden 8,8 % ($n=104$) dieser SMM-Patienten als Hochrisiko eingestuft, woraus sich eine Inzidenz von Hochrisiko-SMM von 0,14 Fällen pro 100.000 Personen ergibt. Eine separate dänische, bevölkerungsbasierte Kohortenstudie aus dem DMMR (2008–2012) bestätigt diese altersstandardisierte SMM-Inzidenz von 0,44 Fällen pro 100.000 Einwohner. Blimark et al. (2021) berichten, dass sowohl die absolute Inzidenz als auch die Prävalenz der Myelom-Fälle zugenommen haben und voraussichtlich in Zukunft weiter zunehmen werden, was auf eine längere Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung und verbesserte Überlebensraten durch die Einführung neuartiger Behandlungen zurückzuführen ist.

Fatoki et al. (2021) (29) haben eine retrospektive Überwachungsstudie durchgeführt, um die Epidemiologie des SMM in einer realen klinischen Population in den USA zu charakterisieren. Die Studie nutzt Daten aus einem großen, integrierten Gesundheitssystem, Kaiser Permanente

Northern California (KPNC), und umfasst alle neuen SMM-Fälle, die zwischen 2010 und 2017 identifiziert wurden. Insgesamt werden 251 neue SMM-Fälle identifiziert. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz von SMM beträgt demnach 1,2 pro 100.000 und stieg im Studienzeitraum von 1,0 pro 100.000 im Jahr 2010 auf 1,5 pro 100.000 im Jahr 2017 ($p < 0,05$ für den Trend).

Gimsing et al. (2016) (30) berichten über Inzidenzzahlen des populationsbasierten DMMR. Die Studie erfasste im Zeitraum von 2005 bis 2015 insgesamt 2.907 neu diagnostizierte MM-Patienten, darunter 485 mit SMM. Somit ergibt sich zunächst eine jährliche Zahl der SMM-Neudagnosen durch $\frac{485 \text{ SMM}}{10 \text{ Jahre}} = 48,5$ SMM-Fälle pro Jahr. Um auf Basis der Bevölkerungszahl Dänemarks (5,5 Millionen) eine Inzidenzrate für SMM abzuleiten, wird Folgendes berechnet:

$$\text{Inzidenzrate (SMM pro 100.000)} = \frac{\text{Anzahl der SMM-Fälle pro Jahr}}{\text{Bevölkerung}} \times 100.000, \text{ also}$$

$$\text{Inzidenzrate (SMM pro 100.000)} = \frac{48,5}{5.500.000} \times 100.000 = 0,9 \text{ SMM-Fälle pro 100.000.}$$

Die Inzidenzrate für SMM in Dänemark beträgt etwa 0,9 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr.

Ravindran et al. (2016) (31) beschreiben die Prävalenz, Inzidenz und Überlebensraten von SMM in den USA. Die Studie nutzt Daten aus der National Cancer Data Base (NCDB) und umfasst alle neuen Fälle von MM von 2003 bis 2011, wobei Nachbeobachtungsdaten bis Ende 2012 erfasst wurden. In dieser Studie wird ein Patient als SMM-Patient eingestuft, wenn innerhalb von 120 Tagen nach der MM-Diagnose keine vom behandelnden Arzt empfohlene Behandlung (Chemotherapie und/oder Strahlentherapie) erforderlich war. Patienten, die innerhalb von 120 Tagen nach der Diagnose verstarben, werden als Patienten mit aktivem MM gewertet, auch wenn initial keine Behandlung empfohlen wurde, da eine Transformation zu einem aktiven MM nicht ausgeschlossen werden konnte. Patienten mit fehlenden Daten zur Behandlungsempfehlung oder zum Nachbeobachtungsstatus werden als MM-Fälle mit unbekannter Krankheitsaktivität betrachtet.

Basierend auf diesen Daten stellt die Studie fest, dass 13,7 % der 86.327 eingeschlossenen MM-Patienten als SMM klassifiziert werden. Das mediane Alter bei Diagnose liegt für SMM-Patienten bei 67 Jahren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Inzidenz von SMM bei 0,9 Fällen pro 100.000 Personen lag. Eigene Angaben zu einer Prävalenz machen Ravindran et al. (2016) nicht. Sie führen lediglich aus, dass die tatsächliche Prävalenz von SMM in den USA unbekannt sei, obwohl andere institutionelle Studien (32) zeigten, dass ungefähr 8–20 % der Patienten mit MM zum Zeitpunkt der Diagnose ein SMM aufweisen.

Die retrospektive Analyse von Sandecka et al. (2023) (33) beschreibt die klinischen Merkmale und Ergebnisse bei Patienten mit SMM anhand von Daten aus dem tschechischen Register für monoklonale Gammopathien. Die Studie hebt hervor, dass das SMM möglicherweise unterdiagnostiziert ist. Von 2007 bis 2021 wurden in 18 Studienzentren 498 Patienten mit SMM diag-

nostiziert, wobei das mediane Patientenalter für SMM-Patienten mit einer Hochrisikoerkrankung bei 69 Jahren lag. Eigene Inzidenz- oder Prävalenzdaten werden nicht angegeben. Für Inzidenzangaben in Bezug auf die USA wird die Studie von Ravindran et al. (2016) (31) und für Schweden die Studie von Kristinsson et al. (2013) (28) hinzugezogen. In den USA wird die Inzidenz auf etwa 0,9 Fälle pro 100.000 Menschen geschätzt. In Schweden beträgt die altersstandardisierte Inzidenz 0,4 Fälle pro 100.000 Menschen.

Ergänzende Handsuche

Im Rahmen der SLR und aufgrund des primären Ziels, spezifisch Prävalenzdaten zum SMM zu identifizieren, wurde zusätzlich eine gezielte Handsuche durchgeführt. Diese Ergänzung ist notwendig, da die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken keine oder nur unzureichende Angaben zur Prävalenz lieferte. Die Handsuche erfolgte durch die manuelle Durchsicht von Publikationen sowie relevanten Konferenz-Abstracts, die nicht durch die primäre Datenbanksuche erfasst wurden. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf populationsbasierten Studien, die Prävalenzraten für SMM liefern, deren demografische Strukturen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ermöglichen. Dabei konnte ein relevantes Poster identifiziert werden:

Das 2024 publizierte Poster von Jimenez-Zepeda et al. (34) beschreibt eine populationsbasierte Studie zur Prävalenz und Inzidenz von klinisch diagnostiziertem SMM in der Champlain-Region in Ontario, Kanada. Zwischen 2010 und 2022 werden 5.948 Patienten mit abnormem M-Protein identifiziert, von denen 229 (3,9 %) die Kriterien für SMM erfüllen. Die Inzidenz von SMM in der Gesamtbevölkerung stieg von 0,5 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2011 auf 1,4 Fälle pro 100.000 im Jahr 2021; bei Personen ≥ 40 Jahre stieg die Inzidenz von 1 auf 2,8 Fälle pro 100.000. Die Prävalenz von SMM lag bei 6,9 Fällen pro 100.000 im Jahr 2011, 7,7 im Jahr 2016 und 11,3 im Jahr 2021. Gleichzeitig nahm die Menge des M-Proteins bei Diagnosestellung über die Jahre ab, was auf eine verbesserte Früherkennung hindeutet. Insgesamt zeigt die Studie, dass die klinisch erfasste Prävalenz von SMM deutlich unter der in Screening-Studien (35) berichteten liegt.

Ausgeschlossene Publikation

Ergänzend wird eine Publikation von Thorsteinsdóttir et al. (2023) (35) angeführt, welche zwar im Rahmen der SLR ausgeschlossen wurde, jedoch relevante Angaben zur Prävalenz des SMM basierend auf einer bevölkerungsbezogenen Screening-Studie enthält. Die iStopMM-Studie umfasst alle in Island lebenden Personen ab einem Alter von 40 Jahren. Für das Jahr 2016 berichten Thorsteinsdóttir et al. eine Prävalenz von 0,53 % für diese Bevölkerungsgruppe, was 530 Fällen pro 100.000 Personen entspricht und somit eine deutlich höhere Prävalenz aufzeigt.

Diese beobachtete hohe Prävalenz lässt sich durch das populationsbasierte Screening erklären, da hierdurch auch klinisch unauffällige Fälle detektiert werden. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den realen Versorgungsalltag ist daher nicht ohne weiteres möglich. Darüber hinaus ist die genetische Homogenität und die fast ausschließlich weiße Zusammensetzung der isländischen Bevölkerung zu berücksichtigen, was die Anwendbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit einem heterogeneren genetischen Pool fraglich

macht. Nichtsdestotrotz bietet die Studie einen Einblick in geschlechtsspezifische und altersabhängige Prävalenzentwicklungen. So betrug die Prävalenz bei Männern 0,67 % und bei Frauen 0,39 %, wobei sie in beiden Geschlechtern mit steigendem Alter zunahm.

Zusammenfassung

Die SLR inklusive Handsuche lieferten verschiedene Studien zur Inzidenz des SMM in Europa und Nordamerika. Die berichteten jährlichen Inzidenzraten bewegen sich in einer Spanne von 0,4 bis zu 1,5 Fällen pro 100.000 Personen (27, 29). Zwei Studien deuten auf einen Anstieg der Inzidenz innerhalb der letzten Jahre hin, was möglicherweise auf eine verbesserte Fallfindung und frühere Diagnosestellung zurückzuführen ist sowie mit einer alternden Bevölkerung im Zusammenhang steht (27, 34).

Zur Prävalenz des SMM liegen nur sehr wenige populationsbasierte Daten vor. Die methodisch stark voneinander abweichenden Ansätze führen zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen: Die isländische, bevölkerungsbasierte Screening-Studie iStopMM berichtet eine hohe Prävalenz von etwa 0,53 % bei Personen über 40 Jahren (530 Fälle pro 100.000) (35). Demgegenüber stehen Daten aus Kanada, die eine Prävalenz von klinisch diagnostiziertem SMM von 11,3 Fällen pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2021 zeigen (34). Diese Diskrepanz unterstreicht, dass insbesondere Screening-basierte Prävalenzdaten die Krankheitslast im klinischen Versorgungsalltag vermutlich deutlich überschätzen, da sie auch eine hohe Zahl sonst klinisch unauffälliger Fälle erfassen. Zudem ist die Übertragbarkeit dieser spezifischen Daten auf den deutschen Versorgungskontext limitiert.

Eine detaillierte Gegenüberstellung aller identifizierten Inzidenz- und Prävalenzzahlen findet sich in Tabelle 3-2. Aufgrund der stabileren Datenlage und der direkteren Relevanz für die Abschätzung von Neuerkrankungen erfolgt die Berechnung der Zielpopulation für Deutschland auf Basis der Inzidenz.

Tabelle 3-2: Merkmale der im Volltext geprüften Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz von SMM basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Quelle	Region	Inzidenz	Prävalenz	Bezugsjahr/Periode	N ^a
Eingeschlossene Publikationen					
Blimark et al. (2018) (26)	Schweden	1,3 / 100.000 ^{b,c}	Keine Angabe	2008–2015	916
Blimark et al. (2021) (27)	Schweden, Dänemark	0,44 / 100.000 ^b 0,14 / 100.000 ^d nur Schweden	Keine Angabe	2008–2012	360
Fatoki et al. (2021) (29)	USA	1,5 / 100.000 ^b	Keine Angabe	2017	251
Gimsing et al. (2016) (30)	Dänemark	0,9 / 100.000 ^{b,c}	Keine Angabe	2014-2015	485
Ravindran et al. (2016) (31)	USA	0,9 / 100.000 ^b	Keine Angabe	2003–2011	11.827
Sandecka et al. (2023) (33)	Tschechische Republik	Keine eigene Angabe	Keine eigene Angabe	2007–2021	498
In einer Handsuche identifizierte Publikation					
Jimenez-Zepeda et al. (2024) (34)	Kanada	1,4 / 100.000 ^b	11,3 / 100.000 ^b	2021	229
Ausgeschlossene Publikation					
Thorsteinsdóttir et al. (35)	Island	Keine Angabe	0,53 % ^b (530 / 100.000) Personen ab 40 Jahre	2016	193
a: Anzahl der SMM-Fälle in der entsprechenden Studie; b: SMM; c: Eigene Berechnung; d: Hochrisiko-SMM Abkürzungen: N: Anzahl; SMM: Smouldering (oder schwelendes) Myelom; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).					

3.2.3.3 Prävalenz des Smouldering Multiplen Myeloms

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, konnte im Rahmen der SLR keine Publikation zur Berechnung der Prävalenz des SMM identifiziert werden.

Die ausgeschlossene Publikation von Thorsteinsdóttir et al. (35) berichtet für das Jahr 2016 eine Prävalenz von 0,53 % bei allen in Island lebenden Personen über 40 Jahren. In der Studie wird festgestellt, dass die Prävalenz von SMM bei Männern bei 0,67 % und bei Frauen bei 0,39 % liegt. Diese Prävalenz steigt mit dem Alter in beiden Geschlechtern an.

In einer Handsuche konnte ein relevantes Poster von Jimenez-Zepeda et al. (34) identifiziert werden. Die in diesem Poster präsentierte retrospektive Beobachtungsstudie, durchgeführt im Champlain Local Health Integration Network in Ontario, Kanada, definiert die Prävalenz des SMM als die Anzahl der Patienten, die während des relevanten Zeitraums am Ottawa Hospital

aktiv aufgrund eines SMM betreut wurden. Das Datum der letzten Nachbeobachtung war der 1. Juli 2024.

Die Beobachtungsstudie unterstreicht, dass die klinisch erfasste Prävalenz von SMM deutlich unter der in populationsbasierten Screening-Studien berichteten liegt. Jimenez-Zepeda et al. geben eine Prävalenz von SMM mit 11,3 Fällen pro 100.000 Personen im Jahr 2021 an, was einem Anteil von 0,0113 % entspricht. Die Prävalenz wurde zu mehreren Zeitpunkten gemessen (2011, 2016 und 2021), wobei die Daten einen Anstieg der Prävalenz über den beobachteten Zeitraum zeigen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Schätzung der Prävalenz des klinisch diagnostizierten SMM für Deutschland auf Basis der neuesten Angabe in Jimenez-Zepeda et al. (34)

Prävalenz	Schätzung prävalenter, erwachsener SMM-Patienten in Deutschland für das Jahr 2025
11,3 / 100.000	Anzahl der Fälle = $(11,3 / 100.000) \times 70.200.500^a = 7.933$
a: Basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (Prognose für 2025) (36)	

Die Datenlage zur Prävalenz des SMM birgt insgesamt eine große Unsicherheit, da nur wenige Quellen zur Verfügung stehen. So untersucht die im Rahmen der SLR ausgeschlossene Publikation von Thorsteinsdóttir et al. (35) die populationsbasierte Prävalenz in der isländischen Bevölkerung mittels einer Screening-Studie. In gesamtbevölkerungsbasierten Studien werden auch solche Fälle entdeckt, die im klinischen Alltag unentdeckt bleiben würden, wodurch es mit den angegebenen 0,53 % zu einer Überschätzung der klinisch relevanten Prävalenz kommt. Außerdem ist die isländische Bevölkerung genetisch homogen und fast ausschließlich weiß, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit einem heterogeneren genetischen Pool fraglich ist.

Das 2024 publizierte Poster von Jimenez-Zepeda et al. (34) zeigt, dass die klinisch erfasste Prävalenz von SMM deutlich unter der in Screening-Studien berichteten liegt. Die Autoren geben darin für das Jahr 2021 eine SMM-Prävalenz von 11,3 Fällen pro 100.000 Personen an, was einem Anteil von 0,0113 % entspricht. Um die SMM-Prävalenz in der deutschen Bevölkerung für das Jahr 2025 abzuschätzen, wird der von Jimenez-Zepeda et al. (34) ermittelte Wert (11,3 Fälle pro 100.000 Personen) herangezogen. Als Basis für die Bevölkerungszahl dienen die Prognosedaten des Statistischen Bundesamtes für 2025 (36). Diese gehen von einer Gesamtbevölkerung von 84.756.900 Personen aus, darunter 70.200.500 Erwachsene. Legt man die genannte Prävalenz zugrunde, wird für Deutschland im Jahr 2025 eine Prävalenz von 7.933 SMM-Fällen geschätzt.

3.2.3.4 Inzidenz des Smouldering Multiplen Myeloms

Zur Berechnung der Inzidenz liegen wie in Tabelle 3-2 dargestellt, Daten aus insgesamt 6 Publikationen vor. Zur Berechnung der für Deutschland im Jahr 2025 geschätzten Inzidenz wird 1 Publikation ausgeschlossen, die ältere Angaben zu mehrfach berichteten Datengrundlagen enthält.

Die Inzidenz des SMM variiert in den vorliegenden Studien, wobei die höchsten Raten in einer neueren amerikanischen (2017) und kanadischen Untersuchung im Jahr 2021 mit jeweils 1,5 bzw. 1,4 Fällen pro 100.000 Einwohner beobachtet wurde (29, 34). Die niedrigste Inzidenzrate mit 0,44 Fällen pro 100.000 Einwohner wird von Blimark et al. (2021) berichtet, welche sich jedoch auf ältere schwedische und dänische Daten aus dem Bezugsraum 2008–2012 bezieht (27). Da für Schweden und Dänemark aus den Publikationen aktuellere Angaben zur Inzidenz identifiziert wurden, wird die Studie von Blimark et al. (2021) (27) im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Neuere Daten aus Schweden berichten 1,3 Fälle pro 100.000 für die Jahre 2008–2015 (26). Eine Inzidenzrate von 0,9 Fällen pro 100.000 wird sowohl für Dänemark für die Periode 2005–2015 (30) und die Vereinigten Staaten für 2003–2011 (31) berichtet.

Die kanadische Studie von Jimenez-Zepeda et al. deutet auf einen Anstieg der Inzidenz von SMM in der Gesamtbevölkerung hin: von 0,5 auf 1,4/100.000 über den untersuchten Zeitraum 2010–2022. Die Autoren führen dies auf eine verbesserte Früherkennung zurück (34). Auch Blimark et al. (2021) berichten einen Anstieg der Inzidenz, die auch voraussichtlich in Zukunft weiter zunehmen wird und führen dies auf eine längere Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung und verbesserte Überlebensraten durch die Einführung neuartiger Behandlungen zurück (27).

Diese Unterschiede in den Inzidenzraten könnten auf eine Kombination verschiedener Faktoren zurückzuführen sein. Geografische und möglicherweise genetische Unterschiede in der Prädisposition für monoklonale Gammopathien könnten eine Rolle spielen. Zudem können methodische Unterschiede in den Studien wie die Art der Datenerfassung (nationale Register vs. einzelne Zentren), die angewandten diagnostischen Kriterien und die untersuchten Bevölkerungsgruppen zu Schwankungen in den Ergebnissen führen. Die zeitliche Dimension ist ebenfalls relevant, da Fortschritte in der Früherkennung, wie in der kanadischen Studie angedeutet, zu einem Anstieg der diagnostizierten Fälle führen können. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass die tatsächliche Inzidenz von SMM möglicherweise höher liegt als die klinisch erfasste, da Patienten ohne Symptome unentdeckt bleiben könnten. Die Variationen in den berichteten Raten spiegeln somit wahrscheinlich eine komplexe Interaktion von regionalen Besonderheiten, studienspezifischen Methoden und Veränderungen in der medizinischen Praxis wider. Die Inzidenzraten, die aus Myelom-Registern abgeleitet werden, basieren auf Patienten, bei denen bereits ein MM diagnostiziert wurde. Die Identifizierung von SMM innerhalb dieser Kohorte kann zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung führen, da möglicherweise nicht alle SMM-Fälle jemals zu einem manifesten Myelom fortschreiten oder über diese Register erfasst werden. Insgesamt ergibt sich aus der Literatur trotz Unterschieden in der Methodik und Region der Datenerhebung ein relativ konstantes und für den klinischen Alltag relevantes Bild über die Inzidenz.

Basierend auf den vorliegenden und herangezogenen Inzidenzraten von 0,9 bis 1,5 Fällen pro 100.000 Personen ergibt sich für das Jahr 2025 in Deutschland eine Inzidenz von 632 bis 1.053 Fällen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz deutscher SMM-Patienten für das Jahr 2025 basierend auf publizierten Inzidenzraten

Quelle	Region	Inzidenz (pro 100.000)	Bezugsjahr/ Periode	Schätzung inzidenter, erwachsener Patienten in Deutschland für das Jahr 2025
SMM				
Ravindran et al. (2016) (31)	USA	0,9	2003–2011	$(0,9 / 100.000) \times 70.200.500^a \approx 632$
Gimsing et al. (2016) (30)	Dänemark	0,9	2014–2015	
Blimark et al. (2018) (26)	Schweden	1,3	2008–2015	$(1,3 / 100.000) \times 70.200.500^a \approx 913$
Jimenez-Zepeda et al. (2024) (34)	Kanada	1,4	2021	$(1,4 / 100.000) \times 70.200.500^a \approx 983$
Fatoki et al. (2021) (29)	USA	1,5	2017	$(1,5 / 100.000) \times 70.200.500^a \approx 1.053$
a: Basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (Prognose für 2025) (36) Abkürzungen: SMM: Smouldering (oder schwelendes) Multiple Myeloma; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnung 2025 (37)				

Geschlechts- und altersspezifische Inzidenzangaben

Die Geschlechtsverteilung beim SMM wird in der Fachliteratur uneinheitlich dargestellt, obwohl eine leichte Tendenz zu höheren Inzidenzen bei Männern erkennbar ist. Eine mit zunehmendem Alter steigende Inzidenz wird in mehreren Studien berichtet:

So berichtet die schwedische Studie von Blimark et al. (2018), dass die altersspezifische Inzidenz bei Männern in allen Altersgruppen höher liegt als bei Frauen, wobei sich dieser Unterschied mit fortschreitendem Alter vergrößert. Konkret liegen die Inzidenzraten pro 100.000 Einwohner für Männer bei 8,0 bzw. 8,2 Fällen, für Frauen hingegen bei 6,0 bzw. 5,3 Fällen. Es wird zudem angemerkt, dass aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung in der Bevölkerung die absolute Zahl der Frauen in der Kohorte der über 85-Jährigen höher ist. Das mediane Alter im SMR mit einer Diagnose von C90.0 erfasster Patienten beträgt 71 Jahre, wobei es für Männer bei 70 und für Frauen bei 73 Jahren liegt (für alle SMM-Fälle liegt das mediane Alter bei 72 Jahren) (26). Im Gegensatz dazu legen Ravindran et al. (2016) dar, dass der Anteil von SMM bei Frauen leicht höher ist (31).

Ergänzend zu dieser Diskussion über die Gesamtinzidenz und Geschlechtsverteilung berichten Sandecka et al. (2023) keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen Hochrisiko- und Nicht-Hochrisiko-SMM-Gruppen (33). Dies deutet darauf hin, dass das Geschlecht zumindest für die Risikostratifizierung innerhalb von SMM-Patienten möglicherweise keine primäre Rolle spielt.

3.2.3.5 Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen der Prävalenz und der Inzidenz

Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz ist mit Unsicherheiten behaftet. Eine Übersicht über die Unsicherheiten ist in der Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

Prävalenz	Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Prävalenz vor. Im Rahmen der SLR konnte auch in anderen Ländern keine Publikation gefunden werden, welche allen Einschlusskriterien entspricht und robuste Daten für die Prävalenz des SMM liefert. Es liegen keine Daten einer durchschnittlichen jährliche Prävalenzrate vor. Die ausgeschlossene Publikation von Thorsteinsdóttir et al. (35) berichtet eine Prävalenz des SMM auf Basis einer bevölkerungsbezogenen Screening-Studie. Diese bezieht sich auf alle in Island lebenden Personen ab 40 Jahren. Die isländische Bevölkerung ist genetisch homogen und fast ausschließlich weiß, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit einem heterogeneren genetischen Pool fraglich ist. Eine Überschätzung ist aufgrund des populationsbasierten Screenings wahrscheinlich, da eine Entdeckung klinisch unauffälliger Fälle stattfindet. Das Poster von Jimenez-Zepeda et al. (34) zeigt, dass die Prävalenz von SMM einen deutlichen Anstieg, von 6,9 Fällen pro 100.000 Personen im Jahr 2011 auf 11,3 Fälle im Jahr 2021 verzeichnete.
Inzidenz	Sowohl Über- als auch Unterschätzung möglich Es liegen keine Publikationen mit deutschen Daten zur Inzidenz vor. Die publizierten Daten sind unterschiedlich adjustiert, der Einfluss dieses methodischen Unterschieds ist nicht abschätzbar. Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate wird nur in einer Publikation berichtet. Unterschiede in Inzidenzraten verschiedener Publikationen aufgrund von geografischen und möglicherweise genetischen Unterschieden. Aufgrund fehlender populationsbasierter Inzidenzraten und der Einschränkung der SMM-Diagnostik auf einen bereits selektierten MM-Patientenpool ist eine Übertragung der Inzidenzraten auf die Gesamtpopulation schwierig. Einschränkung der SMM-Diagnostik in selektierten MM-Kohorten. Registerdatenqualität und Vollständigkeit nicht gewährleistet trotz hoher Erfassungsraten. Studien, die auf retrospektiven Daten aus Datenbanken basieren, können durch die Qualität der erfassten Daten, fehlende Informationen oder Änderungen in den Diagnose- und Klassifikationssystemen im Laufe der Zeit beeinflusst werden. Die Anwendung von Inzidenzraten, die in einer bestimmten Population (z. B. Schweden) ermittelt wurden, auf eine andere Population (z. B. Deutschland) birgt Unsicherheiten, da die genetische Veranlagung, Umweltfaktoren und die Struktur der Gesundheitsversorgung variieren können.
Abkürzungen: SMM: Smouldering (oder schwelendes) Multiple Myeloma; MM: Multiples Myelom; SLR: Systematische Literaturrecherche; z. B.: zum Beispiel.	

Bei dem in diesem Dossier betrachteten Anwendungsgebiet handelt es sich um erwachsene Patienten mit einem Hochrisiko-SMM. Daher basieren alle Berechnungen zur Zielpopulation für dieses Anwendungsgebiet auf der in diesem Abschnitt dargelegten Herleitung der Inzidenz für das Jahr 2025.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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	182 bis 367	160 bis 323
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patienten für das Jahr 2025 in der Zielpopulation wird im Folgenden dargestellt.

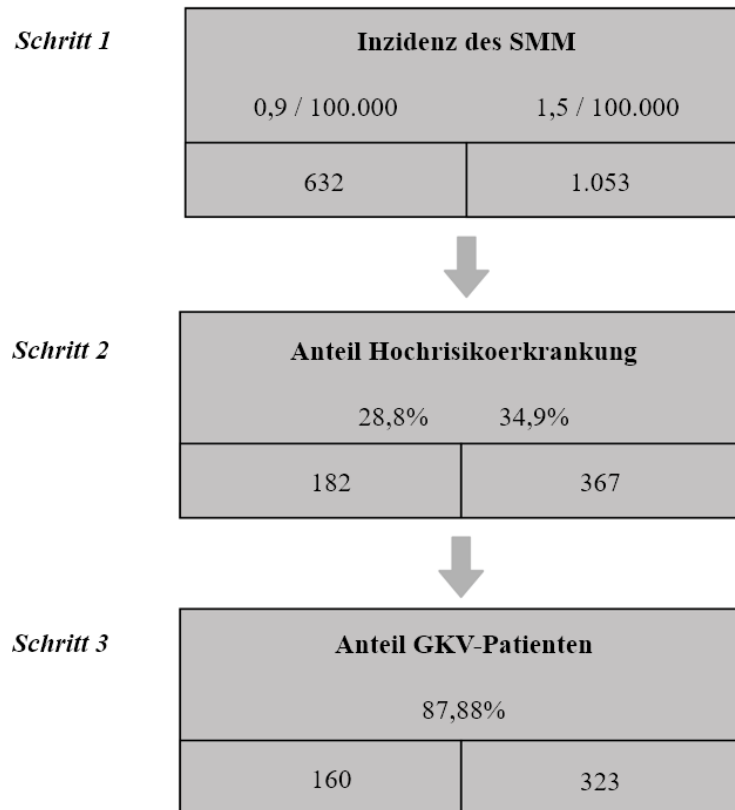
Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie 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 eine Abschätzung erfolgt die Berechnung in mehreren Schritten, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergeben. Die einzelnen Schritte können der Abbildung 3-2 entnommen werden.

Das in diesem Dossier zu bewertende Anwendungsgebiet von Daratumumab umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hochrisiko-SMM. 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 Daten stützen sich auf die jeweils aktuellen vorliegenden Studien mit publizierten Inzidenzraten (Tabelle 3-4).

Abbildung 3-2 stellt die Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation dar.



Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation mit entsprechender Unter- und Obergrenze.

Schritt 1

Zur Berechnung der Zielpopulation wird der vorausberechnete Bevölkerungsstand in Deutschland bei moderater Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2025 herangezogen. Nach dieser Vorausrechnung leben 84.756.900 Menschen 2025 in Deutschland (36).

Auf den Anteil der erwachsenen Bevölkerung (70.200.500, (36)) wird eine Unter- und Obergrenze basierend auf den vorliegenden Inzidenzraten für SMM angewendet (siehe Tabelle 3-4).

Als Untergrenze der Inzidenzrate werden 0,9 Fälle pro 100.000 herangezogen, die aus einer dänischen und amerikanischen Studie abgeleitet wird. Als Obergrenze wird eine Inzidenz von

1,5 Fälle pro 100.000 verwendet, die in einer anderen amerikanischen Studie berichtet wird. Daraus ergibt sich für die geschätzte Gesamtzahl der SMM-Patienten in Deutschland für das Jahr 2025 eine Spanne von 632 bis 1.053 Personen.

Schritt 2

Im zweiten Schritt werden jene Patienten als Anteil der Zielpopulation berechnet, bei denen ein SMM mit einer Hochrisikoerkrankung vorliegt. Hierfür werden folgende Studiendaten herangezogen:

- Kristinsson et al. (28) stellten im Rahmen des prospektiven SMR fest, dass von 360 SMM-Patienten 28,8 % eine Hochrisikoerkrankung hatten.
- Sandecka et al. (33) berichteten anhand von Daten aus dem tschechischen Register für monoklonale Gammopathien, dass 34,9 % der 498 SMM-Patienten als Hochrisikoerkrankung eingestuft wurden.

Durch Anwendung der prozentualen Anteile von Kristinsson et al. und Sandecka et al. (28,8 % bzw. 34,9 %) auf die in Schritt 1 ermittelte Spanne der SMM-Gesamtpatientenzahl (632 bis 1.053 Personen) ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 182 bis 367 Patienten mit Hochrisiko-SMM.

Schritt 3

Im letzten Schritt muss auf die in Schritt 2 erhaltene Zielpopulation der Anteil in der GKV berechnet werden. Basierend auf einer für das Jahr 2025 geschätzten Bevölkerungszahl in Deutschland von 84.756.900 (36) und 74.466.048 Versicherten in der GKV (38) (Seite 13, Stand Februar 2025) ergibt sich ein Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,88 % (Tabelle 3-7). Unter Berücksichtigung dieses prozentualen Anteils ergibt sich für erwachsene Patienten mit SMM mit einer Hochrisikoerkrankung eine Spanne für die Zielpopulation in der GKV von 160 bis 323 Patienten.

Tabelle 3-7: Anzahl und Anteil der GKV-Versicherten

	2025
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	84.756.900
Personen in der GKV insgesamt ^b	74.466.048
Anteil Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung (%)	87,88 %
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (36) b: basierend auf den Daten des Bundesgesundheitsministeriums (38) Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnung 2025 (37)	

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

Zur Prognose der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre wird die für 2025 hergeleitete Größe der Zielpopulation herangezogen und fortgeführt. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um Patienten mit Hochrisiko-SMM handelt, wird zur Fortführung der Zielpopulation die Fortführung der Bevölkerungsentwicklung herangezogen (36).

Tabelle 3-8: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030

	2025 ^a	2026 ^b	2027 ^b	2028 ^b	2029 ^b	2030 ^b
Geschätzte Bevölkerung ab 18 Jahre	70.200.500	70.259.600	70.287.700	70.314.900	70.314.700	70.322.100
Zielpopulation Untergrenze	182	182	182	182	182	182
Zielpopulation Obergrenze	367	368	368	368	368	368
GKV-Zielpopulation Untergrenze ^c	160	160	160	160	160	160
GKV-Zielpopulation Obergrenze ^c	323	323	323	323	323	324

a: Berechnung gemäß Abschnitt 3.2.4.
b: Fortführung der Ober- und Untergrenze der Patientenzahl (Abschnitt 3.2.4) gemäß der Wachstumsrate der Bevölkerung.
c: Für die 5-Jahres-Prognose wird der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2025 als Konstante verwendet.
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnung 2025 (37)

Die auf Basis der Fortschreibung der Bevölkerung ermittelten Spanne der GKV-Zielpopulation für das aktuelle Jahr 2025 liegt bei 160 bis 323 Patienten mit Hochrisiko-SMM. Werden die Werte bis ins Jahr 2030 fortgeschrieben, resultiert daraus für 2030 eine Spanne von 160 bis 324 Patienten mit Hochrisiko-SMM in der GKV (Tabelle 3-8). Die Schätzung der Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Da die Veränderung der Inzidenz des SMM in den nächsten 5 Jahren basierend auf der Literatur unklar ist, wurde dieser Aspekt bei der Vorausberechnung nicht berücksichtigt (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.3.5).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	160 bis 323 ^a
a: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Johnson & Johnson Eigene Berechnung 2025 (37)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Daratumumab wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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 des SMM in der deutschen Bevölkerung wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 12.03.2025). Ergänzend werden zur inhaltlichen Einordnung Leitlinien, Therapieempfehlungen wie auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Die Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland basiert auf den Daten des Statistischen Bundesamtes.

Durchführung der systematischen bibliographischen Literaturrecherche

Für die Recherche wurden die Datenbanken MEDLINE und Embase nach relevanten Treffern durchsucht. Dabei wurde die Suchstrategie des Orphanet angewendet (39) die zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision geeignet ist (40). 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 3A).

Einschlusskriterien

Dabei wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angesetzt:

Tabelle 3-10: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	(Erwachsene) Patienten mit SMM	Patienten mit einer anderen Myelom-Form, z. B. MGUS; Patienten, deren Status explizit als „non-high-risk“ bezeichnet wird	Konsistenz mit dem Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers
Regionen	Deutschland, Europa und Nordamerika (USA, Kanada)	Andere Regionen	Gewährleistung der Übertragbarkeit auf Deutschland

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Endpunkte	Epidemiologische Daten zur Bewertung von • Prävalenz • Inzidenz	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	Literaturbasierte Hochrechnungen und Literaturreviews, Screening-Studien	Nachvollziehbarkeit der Methodik zur Erhebung und Analyse der Daten, Ausschluss von Vollerhebungen, die nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen
Aktualität der Daten	Letzter Beobachtungszeitpunkt liegt nicht vor 2010	Letzter Beobachtungszeitpunkt liegt weiter zurück als 2010	Gewährleistung der Aktualität der Daten
Publikationstyp	• Publikationen oder Berichte, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen • Doppelpublikation mit Mehrinformation	Publikation oder Bericht ohne ausreichende Information zur Erhebung, Fallbericht	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Publikationssprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Abkürzungen: MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; SMM: Smouldering (oder schwelendes) Multiples Myelom; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); z. B.: zum Beispiel.			

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

Patientenpopulation:

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst (erwachsene) Patienten mit SMM.

Regionen:

Die Suche wurde geografisch auf Deutschland, Europa und Nordamerika (USA, 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.

Endpunkte:

Um der Fragestellung der Dossiervorlage in Abschnitt 3.2.3 zu folgen, wurden Studien eingeschlossen, die epidemiologische Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz des SMM 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). Dabei werden registerbasierte Studien auch berücksichtigt, wenn sie sich auf Patienten mit MM oder MGUS beziehen, sofern Angaben zu SMM ebenfalls enthalten sind. 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. Darüber hinaus werden auch Screening-Studien ausgeschlossen, da sie nicht auf den Versorgungskontext übertragen werden können und zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führen würden.

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 ausschließlich Daten bis 2010 erhoben haben, wurden im Screening ausgeschlossen.

Publikationstyp:

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen. Darunter fallen auch Konferenz-Abstracts 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 bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 3-10 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 eingeschlossen (Tabelle 3-2). Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Ergebnis der systematischen bibliographischen Literaturrecherche

Die Suchstrategie mit Einschränkung auf Publikationen ab 2010 liefert zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von 530 Treffern. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 35$) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 495 Publikationen gemäß der in Tabelle 3-10 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (siehe Abbildung 3-3).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 489 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 6 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Tabelle 3-10 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 6 der im Volltext gesichteten 6 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen (siehe Anhang 3B).

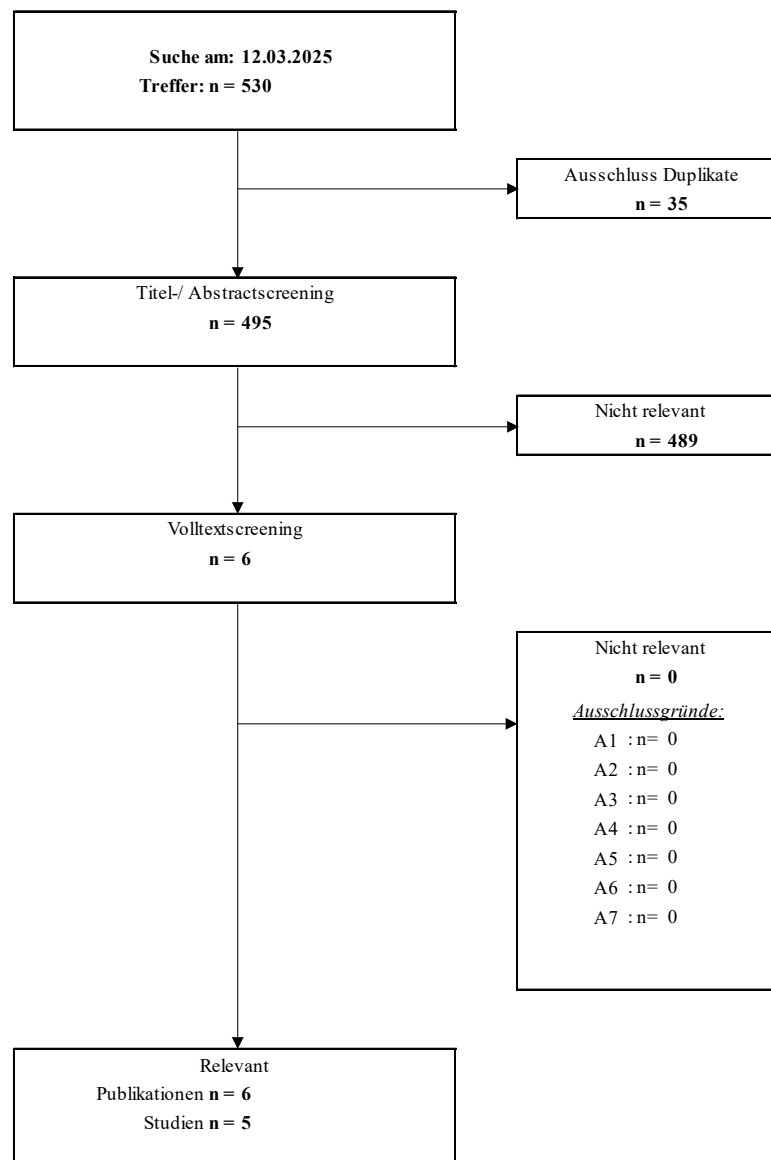


Abbildung 3-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3

Die Ausgangswerte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 basieren auf Publikationen, die in der zuvor beschriebenen SLR und zusätzlicher Handrecherche identifiziert wurden. Für die vorangestellte Einordnung der Therapiebedürftigkeit und der Relevanz des Alters der Patienten wurden zudem Leitlinien, Therapieempfehlungen wie auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen für Deutschland wurden Daten der offiziellen Statistik 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. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood. 2009;113(22):5412-5417.
2. Kim EB, Yee AJ, Raje N. *Treatment of Smoldering Multiple Myeloma: Ready for Prime Time?* Cancers (Basel). 2020;12(5):1223.
3. Raje N, Yee AJ. *How We Approach Smoldering Multiple Myeloma*. J Clin Oncol. 2020;38(11):1119-1125.
4. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. *Smoldering multiple myeloma*. Blood. 2015;125(20):3069-3075.
5. International Myeloma Foundation. *What Are Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Smoldering Multiple Myeloma, and Active Myeloma?* : 2025 [abgerufen am: 08.08.2025]. Verfügbar unter: <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm#:~:text=It%27s%20a%20benign%20precursor%20to,eventually%20progress%20to%20active%20myeloma>.
6. Jean-Baptiste M, Gries KS, Lenderking WR, Fastenau J. *Symptom burden and health-related quality of life impacts of smoldering multiple myeloma: the patient perspective*. J Patient Rep Outcomes. 2020;4(95).
7. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pugliese M, Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, et al. *Lymphocyte Subsets and Inflammatory Cytokines of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma*. Int J Mol Sci. 2019;20(2822).
8. gesund.bund.de. *Krankheiten: Multiples Myelom*. 2022 [abgerufen am: 23.05.2025]. Verfügbar unter: <https://gesund.bund.de/multiples-myelom>.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-548.
10. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom. Stand Oktober 2024*. 2024 [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022*. 2022 [abgerufen am: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
12. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, Gonzalez-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. *International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM)*. Blood Cancer J. 2020;10(10):102.

13. Blum A, Bazou D, O'Gorman P. *Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions*. Blood Lymphat Cancer. 2018;8:21-31.
14. Rajkumar SV, Mateos MV, Schaeffer M, Lin X, Bathija S, Gupta-Werner N, et al. *Real-world characteristics and outcomes of patients with high-risk and non-high-risk smoldering multiple myeloma using the Flatiron Health database*. Blood Cancer J. 2024;14(1):215.
15. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, Cohen YC, Hungria V, Sandhu I, et al. *Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2025;392(18):1777-1788.
16. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. *Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria*. Blood Cancer J. 2018;8(6):59.
17. Mateos MV, González-Calle V. *Timing of treatment of smoldering myeloma: early treatment*. Blood Adv. 2018;2(21).
18. Rodríguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. *Roadmap to cure multiple myeloma*. Cancer Treat Rev. 2021;100(102284).
19. Salem KZ, Ghobrial IM. *The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease*. Expert Opin Orphan Drugs. 2015;3(6):653-661.
20. Goldschmidt H, Raab M-S, Weinhold N, Grab AL, Mai E. *TRANSCAN V – iMMunocell: Entwicklung minimal-invasiver Verfahren zur Identifikation von Smoldering Myelom (SMM) Patienten 2022* [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter: <https://edocs.tib.eu/files/e01fb24/1881459705.pdf>.
21. Quinn SCM, Romaniuk D. *The Complex Psychological Effects and Perspectives of Patients on Diagnosis, Monitoring, and Future Treatments for MGUS and Smoldering Myeloma: A Mixed Methods Study*. Blood. 2024;144:1913-1914.
22. Vaxman I, Gertz MA. *How I approach smoldering multiple myeloma*. Blood. 2022;140(8):828-838.
23. Ntanasis-Stathopoulos I, Filippatos C, Malandrakis P, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA, et al. *Observation or treatment for smoldering multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies*. Blood Cancer J. 2025;15(104).
24. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. *Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. Blood. 2008;111(2):785-789.
25. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. *New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells*. Blood. 2007;110(7):2586-2592.
26. Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, et al. *Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry*. Haematologica. 2018;103(3):506-513.
27. Blimark CH, Vangsted AJ, Klausen TW, Gregersen H, Szabo AG, Hermansen E, et al. *Outcome data from > 10 000 multiple myeloma patients in the Danish and Swedish national registries*. European journal of haematology. 2021;108(00):1-10.
28. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. *Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2013;369(18):1762-1765.

29. Fatoki RA, Khan AA, Carpenter DM, Baer DM. *Characterization of smoldering multiple myeloma: A population-based cohort study*. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15):e20028.
30. Gimsing P, Holmstrom MO, Klausen TW, Andersen NF, Gregersen H, Pedersen RS, et al. *The Danish National Multiple Myeloma Registry*. Clin Epidemiol. 2016;8:583-587.
31. Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, Gonsalves WI, Kapoor P, Siddiqui MA, et al. *Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States*. Blood Cancer J. 2016;6(10):e486.
32. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, et al. *Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition?* Blood. 2013;122(26):4172-4181.
33. Sandecka V, Popkova T, Stork M, Maisnar V, Minarik J, Jungova A, et al. *Clinical characteristics and outcomes in risk-stratified patients with smoldering multiple myeloma: data from the Czech Republic Registry of Monoclonal Gammopathies*. Blood Cancer J. 2023;13(1):153.
34. Jimenez-Zepeda VH, Sandhu I, Chu MP, Rankin K, McCurdy A, Sapru H, et al. *Incidence and Prevalence of Clinically Detected Smoldering Multiple Myeloma Among the General Population*. Blood. 2024;144:1912.
35. Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Rögnvaldsson S, Óskarsson J, Sigurðardóttir G, et al. *Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening*. Nat Med. 2023;29(2):467-472.
36. Destatis. Statistisches Bundesamt. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung*. 2025 [abgerufen am: 02.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg631350.
37. Johnson & Johnson. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation*. 2025.
38. BMG. Bundesministerium der Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Juni 2025 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 1. Juli 2025*. 2025 [abgerufen am: 15.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juni_2025.pdf.
39. Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – October 2024 - 2024* [abgerufen am: 25.04.2025]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
40. 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;82:112-118.

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 3-10 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 3-11 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 3-11: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	Erwachsene Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben	In 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder maximal 3 Jahre 1.800 mg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8 (Zyklen 1-2): 1x wöchentlich (4x pro Zyklus) Wochen 9-24 (Zyklen 3-6): 1x alle 2 Wochen (2x pro Zyklus) Wochen 25-52 (Zyklen 7-13): 1x alle 4 Wochen (1x pro Zyklus) <u>Folgejahre:</u> Ab Woche 53: 1x alle 4 Wochen (1x pro Zyklus)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten		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> Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; mg: Milligramm; s.c.: subkutan					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 wird der zu bewertende Wirkstoff Daratumumab aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Daratumumab basieren auf der Fachinformation (1). Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Daratumumab

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in einer Dosierung von 1.800 mg subkutan in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder maximal 3 Jahre. In den Wochen 1 bis 8 (Zyklen 1 bis 2) erfolgen wöchentliche Gaben (2 Zyklen x 4 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 9 bis 24 (Zyklen 3 bis 6) erfolgt die Gabe 1-mal alle 2 Wochen (4 Zyklen x 2 Gaben = 8 Gaben). In den Wochen 25 bis 52 (Zyklen 7 bis 13) erfolgt die Gabe 1-mal alle 4 Wochen (7 Zyklen x 1 Gabe = 7 Gaben). Im 2. Behandlungsjahr, also ab Woche 53 (Zyklus 13+, 4-wöchige Zyklen) erfolgt die Gabe 1-mal alle 4 Wochen. Im 1. Therapiejahr fallen somit insgesamt 23 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 13 Behandlungstage an (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen bei der zVT ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 (gegebenen- falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen- falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedika- mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs- gebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13	1.800 mg s.c. 1 DFL zu 1.800 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten		Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DFL: Durchstechflasche; mg: Milligramm; s.c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

Angaben zur Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient

Der Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergibt sich durch die Multiplikation der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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	5.809,87 € (Darzalex, 1.800 mg, N1, 1 St)	5.808,10 € (1,77 € ^a)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-13 aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und der Abschlag werden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 01.08.2025) (2).

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 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt 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)

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 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 3-13 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

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 3-14 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 3-14: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten		-	-	-
Abkürzungen: etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Analog zum G-BA-Beschluss zu Daratumumab vom 16. Mai 2024 (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) (3) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (4) als sonstige GKV-Leistungen gewertet. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (3). Demnach fallen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten		-	-
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		
Zu bewertendes Arzneimittel							
Daratumumab		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.586,30 €	-	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 133.586,30 €		
		<u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €			<u>Folgejahre:</u> 75.505,30 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Beobachtendes Abwarten		Patientenindividuell unterschiedlich					
Abkürzungen; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung							

Zu bewertendes Arzneimittel***Daratumumab***

Für eine Gabe von Daratumumab ist eine DFL zu 1.800 mg notwendig. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt 23 DFL (Wirkstärke 1.800 mg) benötigt. In allen Folgejahren insgesamt 13 DFL (Wirkstärke 1.800 mg). Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.808,10 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 133.586,30 €. In allen Folgejahren belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 75.505,30 €. Die Therapie wird bis zur Krankheitsprogression oder maximal 3 Jahre fortgesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Beobachtendes Abwarten***

Das Vorgehen bei der zVT ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

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.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf Abschnitt 3.2.4. Ausgehend von ca. 160 bis 323 GKV-Patienten in der Zielpopulation ist Daratumumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Darzalex® kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnte nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt wird.

Rate an Therapieabbrüchen

Die Rate an Therapieabbrüchen (aller Komponenten) aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie AQUILA liegt bei 5,7 % in dem Studienarm mit Daratumumab (5). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile von Daratumumab im neuen Anwendungsgebiet zulassen würden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Daratumumab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist hingegen 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 Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.08.2025. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom Körpergewicht (KG) oder der Körperoberfläche (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® 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2025. 2025.
2. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand: 01.08.2025. 2025.

3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Stand: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 14.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6611/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_BAnz.pdf.*
4. GKV-SV. *GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 15. Oktober 2024. 2024 [abgerufen am: 13.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_3_4.EV.pdf.*
5. Janssen Research & Development. *Primary Analysis Clinical Study Report: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma (AQUILA). 2024.*

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 (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.
- 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®).

- als Monotherapie 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.

Anwendungsgebiet Schwelendes Multiples Myelom (smouldering multiple myeloma, SMM)

Darzalex® als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben (siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Darzalex®).

Anwendungsgebiet AL-Amyloidose

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer 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 Durchstechflaschen 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.

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®.

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

Dosierung

Multiples Myelom

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Pomalidomid und Dexamethason (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 dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-18 anzuwenden ist.

Tabelle 3-18: 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 2 Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen
a: Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	

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 siehe Abschnitt 5.1 der entsprechenden Fachinformationen.

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 dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-19 anzuwenden ist.

Tabelle 3-19: 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 3 Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen
a: Die erste Dosis des 3-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet. b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet.	

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus 2× wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen 1× 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 dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-20 anzuwenden ist.

Tabelle 3-20: 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.		

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 siehe Abschnitt 5.1 der entsprechenden Fachinformationen.

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 3-21 anzuwenden ist.

Tabelle 3-21: 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 4 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 entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Schema im 3-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine ASZT nicht 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 3-22 anzuwenden ist.

Tabelle 3-22: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 24 ^a	alle 3 Wochen (insgesamt 6 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen
a: Die erste Dosis des 3-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet. b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-tägigen Zyklus der Zyklen 1 bis 8 angewendet werden. Bei Patienten > 75 Jahre oder

bei untergewichtigen Patienten (BMI < 18,5) kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (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 dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-23 anzuwenden ist.

Tabelle 3-23: 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 3 Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle 4 Wochen
a: Die erste Dosis des 3-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet. b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	

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.

Schwelendes Multiples Myelom

Dosierungsschema für die Monotherapie (Dosierungsschema 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 dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-24 anzuwenden ist.

Tabelle 3-24: Dosierungsschema für DARZALEX als Monotherapie bei Schwelendem Multiplen Myelom (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle 2 Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression oder maximal 3 Jahre ^b	alle 4 Wochen
a: Die erste Dosis des 2-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. b: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.	

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 dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3-25 anzuwenden ist.

Tabelle 3-25: 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 2 Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle 4 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 2-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet. c: Die erste Dosis des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet. Abkürzungen: AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.	

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

Versäumte Dosis

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 einer hämatologischen 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

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:

- Corticosteroide (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent. Nach der zweiten Injektion kann die Dosis des Corticosteroids auf 60 mg Methylprednisolon reduziert werden.
 - Kombinationstherapie:
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent) vor jeder Injektion mit Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Wenn Dexamethason das Corticosteroid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex®-Anwendungstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Darzalex®).

An den Darzalex®-Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.
- Antipyretika (650 bis 1.000 mg Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).
- Bei Patienten mit Smouldering Myelom wird an Tag 1 des 1. Zyklus ein Leukotrieninhibitor (Montelukast 10 mg oral oder Äquivalent) empfohlen.

Arzneimittel nach der Injektion

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

- Monotherapie:
Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Injektion (beginnend am Tag nach der

Injektion) soll ein orales Corticosteroid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Corticosteroids 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 Corticosteroid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Corticosteroid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Darzalex® zur subkutanen Anwendung).

Wenn bei dem Patienten nach den ersten 3 Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroid des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz und lang wirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Corticosteroiden in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten 4 Injektionen die Inhalativa nach der Injektion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes zoster-Virusreaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit 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. Siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation von Darzalex® für besondere Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung.

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®.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Darzalex[®] genannten sonstigen Bestandteile

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.

Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen

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

In klinischen Studien kam es bei etwa 7 % (102/1.380) 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[®]).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der Darzalex[®]-Injektion betrug 2,9 Stunden (Bereich 0,08-83 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 Fieber, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit, Hypotonie und verschwommenes Sehen gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Tachykardie und okuläre Nebenwirkungen (einschließlich chorioidaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Darzalex[®]).

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. Bei Patienten mit Smouldering Myelom soll eine Prämedikation mit Leukotrieninhibitoren an Tag 1 des 1. Zyklus in Betracht gezogen werden. 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3. der Fachinformation von Darzalex[®]).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von Darzalex[®] orale Corticosteroide 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 Corticosteroide) 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 der 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 6 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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von Darzalex[®]). 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 IgG κ -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 M-Proteins 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 IgG κ -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 6 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 (E 420). Patienten mit hereditärer 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 IgG1 κ -Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der

hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen 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 Daratumumab 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 (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGκ-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.

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 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).

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 Ermüdung/Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

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 (Summary of Product Characteristics, SmPC) (2) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im 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 Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) - 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 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.

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 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 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 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 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, das im Rahmen der Therapie - einschließlich Notfallsituationen - in die Behandlung des Patienten eingebunden ist, dass der Patient Darzalex® (Daratumumab) 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 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen kann. Zudem eine deutliche Empfehlung, dass der Patient seinen Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende weiterhin mit sich tragen soll;
- Kontaktdaten des Arztes, der Darzalex® (Daratumumab) 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 3-26: 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: 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 3-27 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. potenzielle 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 3-27: 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: Direct Healthcare Professional Communication (Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe); HBV: Hepatitis-B-Virus; PSUR: Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht).	

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® 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2025. 2025.
2. EMA. European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung und 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. Anhang I-IV. 2025 [abgerufen am: 05.08.2025]. Verfügbar unter: 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: 12.1 vom 10.03.2025. 2025.

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 3-28 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 3-28 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 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	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 3-10, 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 3-10 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 3-29 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.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend, weil Arzneimittel vor 01.01.2025 in Verkehr gebracht.								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

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 3A: Suchstrategien – systematische Literaturrecherche

Tabelle 3-30 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2025 March 11	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.03.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (39) (40).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Smouldering Multiple Myeloma/	1616
2	((smo?ldering adj3 multiple myeloma) or (smo?ldering adj3 mm)).mp.	2538
3	((asymptomatic or indolent* or smo?lder*) adj3 (myeloma or plasma cytoma* or plasm#cytom* or plasm#zytom* or plasma cell dyscrasia)).mp.	2748
4	smm.ti,ab.	5201
5	1 or 2 or 3 or 4	7160
6	exp Epidemiology/	5033332
7	prevalence/	1080302
8	incidence/	653223
9	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	3309986
10	6 or 7 or 8 or 9	6472281
11	exp Europe/	1885862
12	(german* or deutsch*).mp.	695906
13	exp North America/	1718557
14	11 or 12 or 13	3951485
15	5 and 10 and 14	518
16	15 not medline.cr.	451
17	remove duplicates from 16	443
18	limit 17 to yr="2010 -Current"	437

Tabelle 3-31 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (R) 1946 to March 11, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.03.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (39) (40).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Smouldering Multiple Myeloma/	203
2	((smo?ldering adj3 multiple myeloma) or (smo?ldering adj3 mm)).mp.	835
3	((asymptomatic or indolent* or smo?lder*) adj3 (myeloma or plasma cytoma* or plasm#cytom* or plasm#zytom* or plasma cell dyscrasia)).mp.	1055
4	smm.ti,ab.	3596
5	1 or 2 or 3 or 4	4403
6	exp Epidemiology/	29092
7	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	2369862
8	6 or 7	2381203
9	exp Europe/	1610293
10	(german* or deutsch*).mp.	309809
11	exp North America/ or United States/	1743844
12	9 or 10 or 11	3440915
13	5 and 8 and 12	99
14	remove duplicates from 13	99
15	limit 14 to yr="2010 -Current"	93

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

Alle im Volltext geprüften Publikationen wurden eingeschlossen.