



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Daratumumab

Vom 1. Dezember 2016

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	12
4. Verfahrensablauf .....	12
5. Beschluss.....	14
6. Anhang.....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>23</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	23
2. Bewertungsentscheidung .....	23
2.1 Nutzenbewertung .....	23
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	23
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	23
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23
2.1.4 Therapiekosten .....	23
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>24</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	32
5.2 Stellungnahme der Celgene GmbH.....	67

5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	73
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	78
5.5	Stellungnahme der medac GmbH .....	86
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	90
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	100
5.8	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	107
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	118
5.10	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH .....	130
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>135</b>
6.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	135

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Daratumumab ist der 1. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 25. Mai 2016 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation

Darzalex ist indiziert 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.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SIRIUS (MMY2002) und der supportiven Studie GEN501 vor.

Die Studie SIRIUS ist eine multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom. Insgesamt wurden im ersten Studienabschnitt (Auswahl des Dosierungsschemas) 59 Patienten und im zweiten Abschnitt (Evaluierung des gewählten Schemas) 65 Patienten eingeschlossen, die mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Proteasom-Inhibitors (PI) und eines Immunmodulators (IMiD) erhalten hatten und deren Erkrankung doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD war. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), die auf Grundlage der IMWG (International Myeloma Working Group)-Kriterien erhoben wurde. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden als sekundäre Endpunkte erfasst.

Die supportive Studie GEN501 ist eine multizentrische, multinationale, offene Phase-I/II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zur Untersuchung der Verträglichkeit von Daratumumab. Der erste Studienabschnitt, in den 32 Patienten eingeschlossen wurden, diente der Dosisfindung. Nachfolgend wurden 72 Patienten im einarmigen zweiten Studienabschnitt untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, die rezidiert oder refraktär auf mindestens zwei der Vortherapien IMiD, PI, Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation waren. Als primärer Endpunkt wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Die Ansprechrate, das PFS und das Gesamtüberleben wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Die Studienpopulation stimmte hinsichtlich der Vortherapien nur teilweise mit der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung überein, da nicht alle Patienten mit einem IMiD und einem PI vorbehandelt worden waren. Weiterhin bestand eine Diskrepanz zwischen dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema und der Dosierung gemäß Zulassung. In der Studie erfolgte nach der ersten Infusion eine dreiwöchige Auswaschphase. Im Gegensatz hierzu beschreibt die Fachinformation für die 1. bis 8. Therapiewoche wöchentliche Infusionen.

Aufgrund der beschriebenen Diskrepanz zwischen der Studienpopulation von GEN501 und der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung sowie unterschiedlicher Eigenschaften der Studienpopulationen von GEN501 und SIRIUS (Bewertung nach PICOS-Schema) kann die Studie GEN501 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Da es sich bei den Interventionsstudien zu Daratumumab um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Studienbeginn für SIRIUS war im September 2013, vollständige Ergebnisse der Studie SIRIUS liegen im Studienbericht für den 1. Datenschnitt vom 9. Januar 2015 und Teilergebnisse zum Gesamtüberleben in einer finalen Auswertung für den 2. Datenschnitt vom 30. Juni 2015 vor. Für den 3. Datenschnitt (Dezember 2015) liegen zusätzliche Daten zum Gesamtüberleben vor, dieser Datenschnitt wird jedoch bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da keine finale Auswertung vorliegt.

Für die Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse von den Patienten, die mit der zulassungskonformen Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht (KG) behandelt wurden, berücksichtigt (SIRIUS: n=106).

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Daratumumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung

und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

#### Begründung:

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, so dass eine valide Bewertung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Aufgrund des einarmigen Designs der zulassungsbegründenden Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und unerwünschte Ereignisse vorgelegt. Zusätzlich erfolgte ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) der Therapie mit Daratumumab und der Kombinationstherapie mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der Endpunktkategorie Mortalität. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit und stellen in der Regel keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Die vorliegenden indirekten Vergleiche konnten aufgrund von Limitationen in der zugrundeliegenden Methodik nicht herangezogen werden. So stellte die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Recherche nicht hinreichend sicher, dass alle relevanten Studien identifiziert wurden, da eine bezüglich der möglichen Wirkstoffe eingeschränkte Recherchestrategie angewendet wurde. Weiterhin bestanden relevante Unterschiede der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen insbesondere bezüglich ECOG-Status, Myelomtyp, Anzahl der Knochenläsionen, Art und Anzahl bisheriger Therapielinien und Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Für den MAIC fiel insbesondere der Unterschied bezüglich der Art der Vortherapien ins Gewicht, da für die beim indirekten Vergleich herangezogene Studie NIMBUS abweichend von der Studie SIRIUS, in der 63 % der Patienten auf Pomalidomid refraktär waren, eine Vortherapie mit Pomalidomid ausgeschlossen war. Dadurch entfielen bei der Studie SIRIUS die Daten von 67 Patienten. Zu den Eigenschaften dieser Teilpopulation lagen keine ausreichenden Informationen vor. Darüber hinaus lagen keine detaillierten Informationen darüber vor, ob die Vergleichbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“ untersucht wurde. Für einen geeigneten indirekten Vergleich sind dabei neben der Vergleichbarkeit der Definition des untersuchten Endpunktes sowohl die Erhebungszeitpunkte und die Behandlung (mit Ausnahme der zu untersuchenden Intervention) als auch die statistischen Methoden zur Analyse des Endpunktes zu prüfen. Somit war eine abschließende Überprüfung des MAIC nicht möglich.

Hinsichtlich der vorgelegten indirekten Vergleiche ist weiterhin kritisch anzumerken, dass zur Studie NIMBUS in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse nur aggregierte Daten und in der Endpunktkategorie Mortalität aus Publikationen rekonstruierte patientenindividuelle Daten für die Vergleiche zur Verfügung standen.

Aufgrund der genannten methodischen Limitationen sowie der Tatsache, dass das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung lag, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, erachtet der G-BA die vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden nur Ergebnisse zu Endpunkten vorgelegt, deren Patientenrelevanz unklar ist; in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Mangels direkt vergleichender Studiendaten oder valider indirekter Vergleiche ist der Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie anhand der vorliegenden, nicht kon-

trollierten Daten derzeit nicht abschließend beurteilbar. Dies deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften.

### Mortalität

In der Studie SIRIUS wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (Januar 2015), zum zweiten Datenschnitt (Juni 2015) und zum dritten Datenschnitt (Dezember 2015) vorgelegt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (2. Datenschnitt) lag bei 17,5 Monaten [95% KI: 13,7 – n.e.<sup>2</sup>].

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter sowie ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, welche als nicht geeignet zum Nachweis eines Zusatznutzens anzusehen waren.

Daher lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

### Morbidität

#### *Ansprechen*

Als „Gesamtansprechrates“ (ORR) war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine vollständige Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) nach IMWG-Kriterien erreicht werden konnte. Beim ORR handelt sich um einen kombinierten Endpunkt. Die einzelnen Komponenten wurden bis auf die Weichteilmanifestationen mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert. Anhand der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers blieb unklar, ob die Erhebung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen geschah. Die Erfassung der ORR erfolgte folglich nicht symptombezogen. Daher wird dieser Endpunkt allein als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

#### *PFS*

Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.

Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

<sup>2</sup> nicht erreicht

## Lebensqualität

Daten zu Endpunkten der Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie SIRIUS nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse auf. Es wurden weiterhin unerwünschte Ereignisse des Schweregrades nach CTCAE von  $\geq 3$  beobachtet sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Tod führten.

Zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, der wie unter dem Endpunkt Gesamtüberleben beschrieben als nicht valide anzusehen ist. Daher lassen die vorgelegten Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine quantitative Beurteilung der Effekte zu.

## Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### 2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Daratumumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Auswertung der zulassungsbegründenden Studie SIRIUS. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, in welcher Daratumumab als Monotherapie untersucht wurde. Für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Daratumumab in der Monotherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet.

Im Rahmen der erteilten ‚Bedingten Zulassung‘ (Conditional Marketing Authorization) für Daratumumab wurde von der zuständigen European Medicines Agency die Auflage zur Vorlage von Ergebnissen aus zwei laufenden Phase-III-Studien (Ergebnisse der Studie CASTOR/MMY3004 zum 31.12.2016 und Ergebnisse der Studie POLLUX/MMY3003 zum 30.09.2017) zu Daratumumab in Kombinationstherapie erteilt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation von Daratumumab als Monotherapie erscheinen diese Daten als nicht geeignet. Der G-BA hält es zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und zur abschließenden Bewertung für erforderlich, weitergehende, kontrollierte Studienergebnisse zu Daratumumab in der Monotherapie vorgelegt zu bekommen.

Daher ist die Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten gerechtfertigt.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.11.2019 wird als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Daratumumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dos-



sier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Daratumumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Daratumumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Bei den Bewertungen von Panobinostat und Pomalidomid in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet wird die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.

Der G-BA folgt im Beschluss der Einschätzung des IQWiG, dass es sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen auch aufgrund der größeren Anzahl der für die Behandlung mit Daratumumab in Frage kommenden Patienten um eine Unterschätzung handelt, da neben Bortezomib und Lenalidomid auch die Vorbehandlung mit weiteren Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren zu berücksichtigen ist.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Daralex® (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab muss durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test) und einen Patientenausweis.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Die empfohlene Dosis für Daratumumab beträgt 16 mg/kg KG, anzuwenden als intravenöse Infusion nach folgendem Dosierungsschema: Wöchentlich in Wochen 1 bis 8, alle zwei Wochen in Wochen 9 bis 24, alle vier Wochen ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre weichen von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr ab und sind in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Daratumumab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	23 <sup>3</sup>	1	23
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13	1	13

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg).

<sup>3</sup> Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Daratumumab	16 mg/kg KG	1220,8 <sup>4</sup>	1 x 100 mg 3 x 400 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 23	23 Durchstechflaschen mit 100 mg 69 Durchstechflaschen mit 400 mg
				<u>Folgejahr:</u> 13	13 Durchstechflaschen mit 100 mg 39 Durchstechflaschen mit 400 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Daratumumab	722,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	681,11 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 39,38 € <sup>6</sup> ]
	2858,65 € 400 mg, 1 Durchstechflasche	2696,89 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 159,99 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

<sup>4</sup> Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 25. Mai 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab**

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt:**

## Daratumumab

Beschluss vom: 1. Dezember 2016  
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016  
BAnz AT 22.12.2016 B5

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.05.2016):

DARZALEX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Daratumumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

#### Studienergebnisse nach Endpunkten aus SIRIUS <sup>7</sup> :

Endpunkt	SIRIUS (n = 106)
<b>Mortalität <sup>a)</sup></b>	
Anzahl der Verstorbenen n (%)	47 (44,3)
Mediane Gesamtüberlebenszeit in Monaten (95 % KI)	17,5 (13,7 - n.e.)
<b>Morbidität <sup>b)</sup></b>	
Progressionsfreies Überleben (in Monaten) <sup>c)</sup> Median; (95 % KI)	3,7; (2,8 – 4,6)

<sup>7</sup> Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA; es wurden nur die Ergebnisse der Subgruppen mit zulassungskonformer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht berücksichtigt

Endpunkt	SIRIUS (n = 106)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.	
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>b)</sup></b>	
n (%)	105 (99,1)
UE des NCI-CTCAE Grades $\geq 3^d)$	71 (67,0) <sup>e)</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	32 (30,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	5 (4,7)
UE, das zum Tod führte	2 (1,9)
a) Mortalität: Datenschnitt 30. Juni 2015 b) Morbidität und Unerwünschte Ereignisse: Datenschnitt 9. Januar 2015 c) Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; PFS in der Nutzenbewertung des G-BA als nicht patientenrelevant eingeschätzt d) Berechnungen des G-BA, im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers jeweils Anzahl der einzelnen Grade aufgelistet e) Anzahl der Fälle mit Grad 5 ist neun. Davon wurden sieben auf Krankheitsprogression zurückgeführt.	
Abkürzungen: NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben	

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ca. 2300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex<sup>®</sup> (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab muss durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.



Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test) und einen Patientenausweis.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Daratumumab	201 750,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	23	1 633 €

##### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 30.11.2019 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Daratumumab**

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BANz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt:

**Daratumumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):

DARZALEX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Daratumumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus SIRIUS<sup>1</sup>:

Endpunkt	SIRIUS (n = 106)
Mortalität <sup>a</sup>	
Anzahl der Verstorbenen n (%)	47 (44,3)
Mediane Gesamtüberlebenszeit in Monaten (95 % KI)	17,5 (13,7 – n.e.)

<sup>1</sup> Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA; es wurden nur die Ergebnisse der Subgruppen mit zulassungskonformer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht berücksichtigt

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	SIRIUS (n = 106)
Morbidität <sup>b</sup>	
Progressionsfreies Überleben (in Monaten) <sup>c</sup> Median; (95 % KI)	3,7; (2,8 – 4,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.	
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>b</sup>	
n (%)	105 (99,1)
UE des NCI-CTCAE Grades $\geq$ 3 <sup>d</sup>	71 (67,0) <sup>e</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	32 (30,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	5 (4,7)
UE, das zum Tod führte	2 (1,9)

a Mortalität: Datenschnitt 30. Juni 2015

b Morbidität und Unerwünschte Ereignisse: Datenschnitt 9. Januar 2015

c Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; PFS in der Nutzenbewertung des G-BA als nicht patientenrelevant eingeschätzt

d Berechnungen des G-BA, im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers jeweils Anzahl der einzelnen Grade aufgelistet

e Anzahl der Fälle mit Grad 5 ist neun. Davon wurden sieben auf Krankheitsprogression zurückgeführt.

Abkürzungen: NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ca. 2 300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex<sup>®</sup> (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab muss durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test) und einen Patientenausweis.

## 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Daratumumab	201 750,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	23	1 633 €



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 30. November 2019 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Daratumumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Mai 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Daratumumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Daratumumab
- **Handelsname:** Darzalex®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238)

- [Modul 1 \(352,3 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1481/2016-05-25\\_Modul1\\_Daratumumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1481/2016-05-25_Modul1_Daratumumab.pdf))

- **Modul 2 (435,7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1482/2016-05-25\\_Modul2\\_Daratumumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1482/2016-05-25_Modul2_Daratumumab.pdf))
- **Modul 3 (683,7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1483/2016-05-25\\_Modul3A\\_Daratumumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1483/2016-05-25_Modul3A_Daratumumab.pdf))
- **Modul 4 (2,3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1485/2016-05-25\\_Modul4A\\_Daratumumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1485/2016-05-25_Modul4A_Daratumumab.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (21,0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1488/2016-06-01\\_D-238\\_Daratumumab\\_Unterlage-Kapitel5\\_%C2%A717-Abs-1-VerfO.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1488/2016-06-01_D-238_Daratumumab_Unterlage-Kapitel5_%C2%A717-Abs-1-VerfO.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (989,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1486/2016-06-01\\_D-238\\_Daratumumab\\_Nutzenbewertung\\_G-BA.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1486/2016-06-01_D-238_Daratumumab_Nutzenbewertung_G-BA.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (105,9 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1487/2016-06-01\\_D-238\\_Daratumumab\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1487/2016-06-01_D-238_Daratumumab_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2016
- Mündliche Anhörung: 10.10.2016  
Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren

Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Daratumumab%20-%202016-06-01-D-238>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2016-06-01-D-238*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.10.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Daratumumab**

Stand: 04.10.2016

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	22.09.2016
Celgene GmbH	19.09.2016
Amgen GmbH	21.09.2016
Novartis Pharma GmbH	21.09.2016
medac GmbH	21.09.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.09.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.09.2016
Takeda GmbH	22.09.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie / Universitätsklinikum Heidelberg	22.09.2016
MSD SHARP & DOHME GMBH	23.09.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Erhardt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Klesse, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kampfenkel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Löllgen, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Celgene GmbH						
Finkler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herzog, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Rieth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Reinhard, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Albrecht, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Abraham, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schreiner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda GmbH						
Ratsch, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Pitura, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Goldschmidt, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der vorläufigen Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 1. September 2016 zu Daratumumab (Handelsname Darzalex®) in der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits eine Vorbehandlung mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>Mit der europäischen Zulassung von Daratumumab am 20. Mai 2016 steht Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mit verschiedenen Therapieregimen stark vorbehandelt sind und bislang eine sehr schlechte Prognose hatten, eine neue gut verträgliche Therapieoption mit hoher Wirksamkeit zur Verfügung. Aufgrund der Effekte, die Daratumumab in den Endpunkten der Wirksamkeit erzielt, insbesondere bei dem Gesamtansprechen, sieht die europäische Zulassungsbehörde (EMA) eine relevante Therapiealternative in Daratumumab (1).</p> <p>Daratumumab ermöglicht die Verdrängung der Erkrankung in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstatus auch nach vielen bereits eingesetzten Substanzen. Daratumumab erreicht ein Gesamtüberleben von 20,1 Monaten und erzielt ein Ansprechen sogar im Sinne einer stringenten kompletten Remission (sCR), d.h. die Reduktion der Myelom-Zellen auf ein nicht mehr detektierbares Niveau. Dies ist</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere als Einzelsubstanz möglich, was bislang keine andere Therapie, insbesondere nicht als Monosubstanz, erreicht.</p> <p>In seiner vorläufigen Nutzenbewertung äußerte der G-BA insbesondere Zweifel an der Bewertbarkeit der Sicherheit von Daratumumab. Janssen zeigt, dass die Sicherheitsdaten in allen Studien und Analysen zu Daratumumab konsistent sind und die Sicherheitssignale nicht über ein handhabbares und akzeptables Maß (1) hinausgehen sowie auch durch neue Studien keine neuen Sicherheitssignale auftreten. Die erste Auswertung einer zusätzlichen globalen Lebensqualitäts- und Sicherheitsstudie 54767414MMY3010 (im Folgenden MMY3010) mit Daten von 348 Patienten bestätigt diese Datenlage (siehe 1. und 2.).</p> <p>Weiterhin merkt der G-BA das Fehlen von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität an. Die Zulassungsstudien GEN501 und SIRIUS sind Phase I/II- bzw. Phase II-Studien, in denen üblicherweise keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden. Janssen untersucht in einer zusätzlichen klinischen Studie (MMY3010) die Lebensqualität und Sicherheit von Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet unter der Therapie mit Daratumumab und reicht die erste Datenanalyse in dieser Stellungnahme nach (siehe 2.).</p> <p>Der G-BA hinterfragt darüber hinaus die Recherchestrategie, die dem indirekten Vergleich von Daratumumab als Monotherapie mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason zugrunde liegt. Der indirekte Vergleich ist gezielt zu Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason erstellt worden,</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um den patientenrelevanten medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu der aktuell etablierten Therapieoption mit dem höchsten Evidenzniveau in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abzuleiten (siehe 3.).</p> <p><b>1. Fundiertes Sicherheitsprofil von Daratumumab</b></p> <p>Der G-BA merkt an, die Bewertung der Sicherheit von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sei nicht abschließend bewertbar (Zusammenfassung der Bewertung, Seite 51).</p> <p><b>a. Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien</b></p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab zeigt sich in allen durchgeführten Studien und Analysen konsistent. Die sichere Anwendung von Daratumumab ergibt sich bereits aus den Studienergebnissen der Zulassungsstudien GEN501 Teil 2 und SIRIUS, sowie in der Analyse der zusammengefassten Daten beider klinischen Prüfungen (2, 3, 4).</p> <p>Aus den Zulassungsstudien ist abzuleiten, dass nahezu alle (97,6% bzw. 99,1%) der Studienteilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten (GEN501 Teil 2 bzw. SIRIUS). Jedoch sind die unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung der bereits fortgeschrittenen Erkrankung und körperlichen Auswirkungen des Multiplen Myeloms in dem zu bewertenden Erkrankungsstadium zu unterteilen in krankheitsbedingte und therapiebedingte unerwünschte Ereignisse. Diese Trennung ist insbesondere bei nicht vergleichenden Datenerhebungen relevant, um den Effekt des zu prüfenden Wirkstoffs auszumachen.</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SIRIUS (MMY2002) und der supportiven Studie GEN501 vor.</p> <p>Die Studie SIRIUS ist eine multizentrische, multinationale, offene, ein-armige Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom. Insgesamt wurden im ersten Studienabschnitt (Auswahl des Dosierungsschemas) 59 Patienten und im zweiten Abschnitt (Evaluierung des gewählten Schemas) 65 Patienten eingeschlossen, die mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Proteasom-Inhibitors (PI) und eines Immunmodulators (IMiD) erhalten hatten und deren Erkrankung doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD war. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), die auf Grundlage der IMWG (International Myeloma Working Group)-Kriterien erhoben wurde. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden als sekundäre Endpunkte erfasst.</p> <p>Die supportive Studie GEN501 ist eine multizentrische, multinationale, offene Phase-I/II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Exemplarisch sei die Bedeutung der Grunderkrankung für die aufgezeigten Toxizitätsfaktoren anhand des Gesamtansprechens vorgestellt. Studienteilnehmer der Studien SIRIUS und GEN501 Teil 2 mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) wurden im Median 9,8 Monate behandelt, Studienteilnehmer ohne PR wurden hingegen im Median nur 2,3 Monate behandelt. Obgleich Studienteilnehmer ohne PR weitaus kürzer mit Daratumumab behandelt wurden, traten die unerwünschten Ereignisse Anämie (34,7%) und Thrombozytopenie (24,2%) bei deutlich mehr Studienteilnehmern auf als bei Patienten mit mindestens PR und längerer Behandlungsdauer: Anämie (10,9%) und Thrombozytopenie (15,2%). Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse Grad 3 traten bei Studienteilnehmern mit mindestens PR Anämie (2%) und Thrombozytopenie (2%) auf; keine dieser unerwünschten Ereignisse war Grad 4. Anders hingegen bei den Studienteilnehmern ohne PR, bei denen die unerwünschten Ereignisse Grad 3 Anämie (21%) und Thrombozytopenie (7%) und auch unerwünschten Ereignisse Grad 4 Thrombozytopenie (2%) auftraten. Die längere Gabe der Substanz bei einem Krankheitsansprechen führt nicht zu vermehrten Nebenwirkungen sondern im Gegenteil zu einer deutlichen Reduktion, was klar stellt, dass nicht die Therapie, sondern vielmehr die zugrundeliegende Erkrankung ursächlich für die angeführten Nebenwirkungen ist (2 ,3, 5).</p> <p>Zudem traten in beiden Studien weder Therapieabbrüche noch Todesfälle wegen der Therapie mit Daratumumab auf. Wenige Therapieabbrüche (sechs Patienten) und Todesfälle (drei Patienten) fanden ihre Ursache in der fortgeschrittenen Erkrankung, jedoch nicht</p>	<p>multiplen Myelom zur Untersuchung der Verträglichkeit von Daratumumab. Der erste Studienabschnitt, in den 32 Patienten eingeschlossen wurden, diente der Dosisfindung. Nachfolgend wurden 72 Patienten im einarmigen zweiten Studienabschnitt untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, die rezidiert oder refraktär auf mindestens zwei der Vortherapien IMiD, PI, Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation waren. Als primärer Endpunkt wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Die Ansprechrate, das PFS und das Gesamtüberleben wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Die Studienpopulation stimmte hinsichtlich der Vortherapien nur teilweise mit der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung überein, da nicht alle Patienten mit einem IMiD und einem PI vorbehandelt worden waren. Weiterhin bestand eine Diskrepanz zwischen dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema und der Dosierung gemäß Zulassung. In der Studie erfolgte nach der ersten Infusion eine dreiwöchige Auswaschphase. Im Gegensatz hierzu beschreibt die Fachinformation für die 1. bis 8. Therapiewoche wöchentliche Infusionen.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Diskrepanz zwischen der Studienpopulation von GEN501 und der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung sowie unterschiedlicher Eigenschaften der Studienpopulationen von GEN501 und SIRIUS (Bewertung nach PICOS-Schema) kann die Studie GEN501 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p>Da es sich bei den Interventionsstudien zu Daratumumab um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.</p> <p><u>Nebenwirkungen (Studie SIRIUS)</u></p> <p>Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignis-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
<p>in der Therapie mit Daratumumab.</p> <p>Dies spiegelt auch die zusammengefasste Analyse entsprechend wider: von 98,6% der Studienpatienten berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, die Ursache sowohl in der Therapie oder als auch in der Erkrankung selbst fanden (4).</p> <p><i>Tabelle 1:</i> Ergänzung der unerwünschten Ereignisse um die Darstellung der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (2, 3, 4):</p> <table border="1" data-bbox="138 691 1055 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 691 490 791">Übersicht unerwünschter Ereignisse n (%)</th> <th data-bbox="490 691 680 791">SIRIUS (N=106)</th> <th data-bbox="680 691 871 791">GEN501 Teil 2 (N=42)</th> <th data-bbox="871 691 1055 791">Zus.gefasste Analyse (N=148)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="138 791 490 858">Alle unerwünschten Ereignisse</td> <td data-bbox="490 791 680 858">105 (99,1)</td> <td data-bbox="680 791 871 858">41 (97,6)</td> <td data-bbox="871 791 1055 858">146 (98,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 858 490 903"><i>davon therapiebedingt</i></td> <td data-bbox="490 858 680 903">81 (76,4)</td> <td data-bbox="680 858 871 903">33 (78,6)</td> <td data-bbox="871 858 1055 903">114 (77,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 903 490 970">Schwere unerwünschte Ereignisse</td> <td data-bbox="490 903 680 970">32 (30,2)</td> <td data-bbox="680 903 871 970">14 (33,3)</td> <td data-bbox="871 903 1055 970">46 (31,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 970 490 1015"><i>davon therapiebedingt</i></td> <td data-bbox="490 970 680 1015">8 (7,5)</td> <td data-bbox="680 970 871 1015">5 (11,9)</td> <td data-bbox="871 970 1055 1015">13 (8,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1015 490 1094">Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4</td> <td data-bbox="490 1015 680 1094">70 (66,0)</td> <td data-bbox="680 1015 871 1094">11 (26,2)</td> <td data-bbox="871 1015 1055 1094">81 (54,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1094 490 1139"><i>davon therapiebedingt</i></td> <td data-bbox="490 1094 680 1139">31 (29,3)</td> <td data-bbox="680 1094 871 1139">4 (9,5)</td> <td data-bbox="871 1094 1055 1139">35 (23,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1139 490 1219">Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</td> <td data-bbox="490 1139 680 1219">5 (4,7)</td> <td data-bbox="680 1139 871 1219">1 (2,4)</td> <td data-bbox="871 1139 1055 1219">6 (4,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1219 490 1264"><i>davon therapiebedingt</i></td> <td data-bbox="490 1219 680 1264">0</td> <td data-bbox="680 1219 871 1264">0</td> <td data-bbox="871 1219 1055 1264">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1264 490 1343">Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten</td> <td data-bbox="490 1264 680 1343">2 (1,9)</td> <td data-bbox="680 1264 871 1343">1 (2,4)</td> <td data-bbox="871 1264 1055 1343">3 (2,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1343 490 1380"><i>davon therapiebedingt</i></td> <td data-bbox="490 1343 680 1380">0</td> <td data-bbox="680 1343 871 1380">0</td> <td data-bbox="871 1343 1055 1380">0</td> </tr> </tbody> </table>	Übersicht unerwünschter Ereignisse n (%)	SIRIUS (N=106)	GEN501 Teil 2 (N=42)	Zus.gefasste Analyse (N=148)	Alle unerwünschten Ereignisse	105 (99,1)	41 (97,6)	146 (98,6)	<i>davon therapiebedingt</i>	81 (76,4)	33 (78,6)	114 (77,0)	Schwere unerwünschte Ereignisse	32 (30,2)	14 (33,3)	46 (31,1)	<i>davon therapiebedingt</i>	8 (7,5)	5 (11,9)	13 (8,8)	Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4	70 (66,0)	11 (26,2)	81 (54,7)	<i>davon therapiebedingt</i>	31 (29,3)	4 (9,5)	35 (23,7)	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	5 (4,7)	1 (2,4)	6 (4,1)	<i>davon therapiebedingt</i>	0	0	0	Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	2 (1,9)	1 (2,4)	3 (2,0)	<i>davon therapiebedingt</i>	0	0	0	<p>nisse auf. Es wurden weiterhin unerwünschte Ereignisse des Schweregrades nach CTCAE von <math>\geq 3</math> beobachtet sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Tod führten. Zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde vom pharmazeutischen Unternehmen ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, der wie unter dem Endpunkt Gesamtüberleben beschrieben als nicht valide anzusehen ist. Daher lassen die vorgelegten Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine quantitative Beurteilung der Effekte zu.</p>
Übersicht unerwünschter Ereignisse n (%)	SIRIUS (N=106)	GEN501 Teil 2 (N=42)	Zus.gefasste Analyse (N=148)																																										
Alle unerwünschten Ereignisse	105 (99,1)	41 (97,6)	146 (98,6)																																										
<i>davon therapiebedingt</i>	81 (76,4)	33 (78,6)	114 (77,0)																																										
Schwere unerwünschte Ereignisse	32 (30,2)	14 (33,3)	46 (31,1)																																										
<i>davon therapiebedingt</i>	8 (7,5)	5 (11,9)	13 (8,8)																																										
Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4	70 (66,0)	11 (26,2)	81 (54,7)																																										
<i>davon therapiebedingt</i>	31 (29,3)	4 (9,5)	35 (23,7)																																										
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	5 (4,7)	1 (2,4)	6 (4,1)																																										
<i>davon therapiebedingt</i>	0	0	0																																										
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	2 (1,9)	1 (2,4)	3 (2,0)																																										
<i>davon therapiebedingt</i>	0	0	0																																										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>b. Zusätzliche Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <p>Eine zusätzlich von Janssen durchgeführte klinische Studie bestätigt das beschriebene Sicherheitsprofil von Daratumumab: Die Studie MMY3010 ist eine laufende offene, multizentrische, beobachtende klinische Studie mit Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens schon drei Vortherapien durchlaufen haben, darunter einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator, oder doppelt refraktär auf die genannten Substanzklassen sind (6). Die Studie MMY3010 untersucht die Lebensqualität und Sicherheit in der Therapie dieser Patienten mit Daratumumab in dem zulassungskonformen Behandlungsschema. Die Studie ist für Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika bereits abgeschlossen und es liegen Ergebnisse für 348 US-Patienten vor. Die europäischen Studienteilnehmer befinden sich noch in der Beobachtungsphase. Die Charakteristika der Patienten in der Studie MMY3010 entsprechen den eingeschlossenen Patienten in den Studien GEN501 und SIRIUS, die vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Tabelle 2). Die Studie ist nach TREND 2004 in der Anlage ausführlich dargestellt (7).</p> <p>Aus den bereits vorliegenden Ergebnissen der Studie MMY3010 geht hervor, dass bei 80,7% der Studienteilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Diese unerwünschten Ereignisse sind jedoch nur zum Teil therapiebedingt. 32 (9,2%) Studienteilnehmer brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen</p>	<p>Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ab, während 13 (3,7%) Studienteilnehmer aufgrund unerwünschter Ereignisse verstarben. Bei nur zwei Patienten war die Todesursache therapiebedingt (6).</p> <p><b>c. Sicherheitsdaten aus Teil 1 der GEN501</b></p> <p>Janssen trägt zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab aus der Studie GEN501 den dort benannten Teil 2 vor. Dieser untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in der zugelassenen Dosierung 16 mg/kg, die in Teil 1 der GEN501-Studie nach Testung unterschiedlichster Dosierungsmengen auf 16 mg/kg festgelegt wurde. Demnach wurde auch die Dosierung mit 16 mg/kg in Teil 1 der GEN501-Studie anhand von drei Studienteilnehmern geprüft. Die Daten von drei Patienten können in die Beurteilung der Sicherheit von Daratumumab einbezogen werden. Eine Veränderung der Einschätzung erfolgt dadurch jedoch nicht. Sowohl Anzahl als auch Art der unerwünschten Ereignisse dieser drei Patienten sind konkordant zum im Dossier vorgestellten Sicherheitsprofil von Daratumumab. Die Therapie musste weder aufgrund von Daratumumab abgebrochen werden noch wurde ein Todesfall aufgrund einer therapiebedingten Nebenwirkung gesehen (2).</p> <p><b>d. Sicherheitsdaten aus einer japanischen Studie</b></p> <p>Die Einbeziehung der Daten von fünf Teilnehmern aus einer japanischen Studie zu Daratumumab (MMY1002) gibt ebenfalls keine Hinweise auf ein abweichendes Sicherheitsprofil von Daratumumab (8). Die in japanischen Patienten erhobenen unerwünschten Ereignis-</p>	<p>Ausführungen zum Heranziehen der Studie GEN501 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V siehe Antwort zum Punkt „1.a Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien“ bei Firma Janssen-Cilag GmbH (Seite 35 ff).</p> <p>Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nisse sind sowohl in ihrer Art, Ausprägung als auch ihrer Anzahl im Einklang mit dem im Dossier beschriebenen Sicherheitsprofil von Daratumumab. Es finden sich keine neuen Sicherheitsaspekte.</p> <p><b>e. Zusammenfassung zur Sicherheit von Daratumumab</b></p> <p>Die Heranziehung weiterer Sicherheitsdaten über die Zulassungsstudien hinaus verändert die Einschätzung der Sicherheit von Daratumumab nicht. Die Sicherheitsbewertung, wie dargestellt, von Daratumumab war den Zulassungsbehörden auf Basis der vorliegenden Evidenz möglich und führte zu einer Zulassung sowohl in den USA im November 2015 als auch auf europäischer Ebene im Mai 2016, gemäß den Anforderungen der Zulassungsbehörden zu Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimittel zur Anwendung am Menschen. Insbesondere seien die berichteten unerwünschten Ereignisse akzeptabel und kontrollierbar, nur so führe das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Wirksamkeit und Sicherheit zu einer Zulassung (1).</p> <p>Die Zulassung von Daratumumab knüpfte die Europäische Kommission an die Auflage innerhalb eines Jahres Daten aus den laufenden Studien POLLUX und CASTOR nachzureichen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab zu bestätigen (conditional approval). Diese Auflage hat Janssen mit Einreichung der Daten bei der Europäischen Kommission bereits erfüllt. Diese Studien weisen ebenfalls auf ein handhabbares Sicherheitsprofil hin, das bereits aus vorliegender Evidenz bekannt ist (9,10). Das Sicherheitsprofil von Daratumumab ist in der Gesamtschau der für Daratumumab verfügbaren Daten konsistent und für den Behandlungsalltag verlässlich</p>	<p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Daratumumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.</p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Auswertung der zulassungsbegründenden Studie SIRIUS. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, in welcher Daratumumab als Monotherapie untersucht wurde. Für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Daratumumab in der Monotherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet.</p> <p>Im Rahmen der erteilten ‚Bedingten Zulassung‘ (Conditional Marketing Authorization) für Daratumumab wurde von der zuständigen European Medicines Agency die Auflage zur Vorlage von Ergebnissen aus zwei laufenden Phase-III-Studien (Ergebnisse der Studie CASTOR/MMY3004 zum 31.12.2016 und Ergebnisse der Studie POLLUX/MMY3003 zum 30.09.2017) zu Daratumumab in Kombinationstherapie erteilt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation von Daratumumab als Monotherapie erscheinen diese Daten als nicht</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abzuleiten.	<p>geeignet. Der G-BA hält es zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und zur abschließenden Bewertung für erforderlich, weitergehende, kontrollierte Studienergebnisse zu Daratumumab in der Monotherapie vorgelegt zu bekommen.</p> <p>Daher ist die Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten gerechtfertigt.</p> <p>Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.11.2019 wird als angemessen erachtet.</p>
<p><b>2. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet</b></p> <p>Die Auswirkungen der Therapie mit Daratumumab auf die Lebensqualität der Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myelom, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-inhibitor und einem Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden in den Studien GEN501 und SIRIUS nicht untersucht. Die Erhebung von Lebensqualitätsdaten ist in Phase I/II- bzw. Phase II-Studien keine gängige Praxis. Laufende und geplante Phase III-Studien zu Daratumumab enthalten die Erhebung der Lebensqualität anhand validierter Fragebögen.</p> <p>Über die Rückschlüsse, die aus den berichteten unerwünschten Ereignissen auf die Lebensqualität der Studienpatienten gezogen</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden nur Ergebnisse zu Endpunkten vorgelegt, deren Patientenrelevanz unklar ist; in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Mangels direkt vergleichender Studiendaten oder valider indirekter Vergleiche ist der Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie anhand der vorliegenden, nicht kontrollierten Daten derzeit nicht abschließend beurteilbar. Dies deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>werden können (Dossier Daratumumab, Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.3), hinaus, untersucht Janssen die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit von Patienten in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in der klinischen Studie MMY3010 (6). Die Studie ist für Patienten in den USA bereits abgeschlossen. Die folgende Analyse beruht somit auf den Daten der 348 US-Patienten.</p> <p>Die Lebensqualität wird anhand der validierten Fragebögen EQ-5D-5L und EORTC-QLQ-C30 erfasst, die jeweils an Tag 1 vor den Behandlungszyklen 1 (Baseline), 2 (nach dem ersten Zyklus), 3 (nach dem zweiten Zyklus) und 6 sowie jedem zweiten weiteren Zyklus eingesetzt werden. In ausgewählten europäischen Zentren wird auch der Fragebogen EORTC-QLQ-MY20 eingesetzt, jedoch nicht in den US-Studienzentren und damit der Basis dieser Auswertung. Die Sicherheit wird anhand berichteter unerwünschter Ereignisse erfasst.</p> <p><b>a. Vergleichbare Patientenpopulation</b></p> <p>Die Patientencharakteristika der Patienten in der Studie MMY3010 entsprechen den eingeschlossenen Patienten in den Studien GEN501 und SIRIUS, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Studie ist nach TREND 2004 ausführlich dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika (2, 3, 6)</p> <table border="1" data-bbox="203 1246 987 1361"> <thead> <tr> <th>Patientencharakteristika/ Studie</th> <th>MMY3010</th> <th>GEN501</th> <th>SIRIUS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>348</td> <td>42</td> <td>106</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Alter</b></p>	Patientencharakteristika/ Studie	MMY3010	GEN501	SIRIUS	N	348	42	106	<p>Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Patientencharakteristika/ Studie	MMY3010	GEN501	SIRIUS						
N	348	42	106						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Median gesamt (Jahre)	65	64	63,5	
65-<75 (n (%))	124 (35,6)	16 (38,0)	36 (34,0)	
≥ 75 (n (%))	61 (17,5)	4 (10,0)	12 (11,0)	
<b>Geschlecht (n (%))</b>				
männlich	193 (55,5)	27 (64,3)	52 (49,1)	
weiblich	155 (44,5)	15 (35,7)	54 (50,9)	
<b>Ethnizität (n (%))</b>				
kaukasisch	251 (72,1)	32 (76,2)	84 (79,2)	
afroamerikanisch	59 (17,0)	1 (2,4)	15 (14,2)	
asiatisch	7 (2,0)	0 (0,0)	4 (3,8)	
andere	3 (0,9)	1 (2,4)	1 (0,9)	
unbekannt	8 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	
nicht berichtet	18 (5,2)	8 (19)	1 (0,9)	
multiple	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>ECOG-PS (n (%))</b>				
0	90 (25,9)	12 (29,0)	29 (27,4)	
1	201 (57,8)	28 (67,0)	69 (65,1)	
2	57 (16,4)	2 (5,0)	8 (7,5)	
<p>Die Ergebnisse der Fragebögen in der MMY3010 werden in den Nutzenbewertungskategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.</p>				

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p><b>b. Aussagen in der Nutzenkategorie Morbidität</b></p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zu Morbiditätsendpunkten aus der Studie MMY3010 (6)</p>				
	<b>Baseline</b>	<b>Veränderung zu Baseline<sup>a</sup></b>		
		<b>Nach einem Zyklus</b>	<b>Nach zwei Zyklen</b>	<b>Letzte Auswertung<sup>b</sup></b>
	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median
	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)
<b>EQ-5D-5L</b>				
EQ-5D-5L Utility Score	0,75, 0,79 (323: 0,1, 1,0)	-0,01, 0,00 (224: -0,6, 0,3)	0,00, 0,00 (142: -0,6, 0,3)	-0,02, 0,00 (266: -0,6, 0,4)
Visuelle Analogskala (VAS)	63,15, 66,00 (323: 9,0, 100,0)	0,74, 1,00 (224: -70,0, 60,0)	3,35, 2,00 (142: -72,0, 58,0)	-0,05, 0,00 (266: -80,0, 58,0)
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
Appetitlosigkeit	20,00, 0,00 (325: 0,0, 100,0)	4,87, 0,00 (226: -66,7, 100,0)	0,93, 0,00 (144: -66,7, 100,0)	4,62, 0,00 (267: -66,7, 100,0)
Obstipation	15,59, 0,00 (325: 0,0, 100,0)	0,29, 0,00 (226: -100,0, 100,0)	-1,16, 0,00 (144: -100,0, 66,7)	-0,62, 0,00 (267: -100,0, 66,7)
Diarrhö	17,44, 0,00 (325: 0,0, 100,0)	0,15, 0,00 (226: -66,7, 100,0)	1,62, 0,00 (144: -66,7, 100,0)	1,25, 0,00 (267: -100,0, 100,0)

Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	100,0)	100,0)	100,0)	100,0)					
Dyspnoe	22,46, 33,33	0,29, 0,00	-2,78, 0,00	3,12, 0,00					
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -66,7, 66,7)	(144: -100,0, 66,7)	(267: -100,0, 100,0)					
Fatigue	42,26, 33,33	3,05, 0,00	-0,54, 0,00	2,46, 0,00					
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -55,6, 66,7)	(144: -55,6, 55,6)	(267: -66,7, 88,9)					
Finanzielle Schwierigkeiten	24,41, 0,00	-4,72, 0,00	-0,93, 0,00	-2,50, 0,00					
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -100,0, 66,7)	(144: -66,7, 100,0)	(267: -100,0, 66,7)					
Übelkeit und Erbrechen	7,28, 0,00	0,96, 0,00	0,58, 0,00	3,56, 0,00					
	(325: 0,0, 83,3)	(226: -50,0, 100,0)	(144: -33,3, 50,0)	(267: -50,0, 100,0)					
Schmerz	39,08, 33,33	-1,55, 0,00	-2,55, 0,00	0,56, 0,00					
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -66,7, 83,3)	(144: -66,7, 66,7)	(267: -66,7, 83,3)					
Schlaflosigkeit	29,95, 33,33	1,18, 0,00	-1,39, 0,00	-0,12, 0,00					
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -100,0, 100,0)	(144: -66,7, 100,0)	(267: -100,0, 100,0)					
<p><sup>a</sup> 16 Studienteilnehmer begannen den sechsten Zyklus und elf Studienteilnehmer vervollständigten die Fragebögen nach dem fünften Zyklus. Die Daten werden aufgrund der geringen Patientenzahl nicht dargestellt, sind jedoch in dem vorläufigen Analysedokument enthalten.</p>									
<p><sup>b</sup> Letzte Auswertung ist definiert als die letzte Erfassung der Lebensqualität und Sicherheit eines Patienten, unabhängig von der Summe der durchlaufenen Zyklen. Sie umfasst sowohl das Ende der Behandlung als auch nicht geplante Untersuchungen sowie Studienteilnehmer, die die Therapie aus unbekanntem Grund abbrachen sowie die Studie nach der Zulassung mit Zugang zu kommerziellem Arzneimittel beendeten.</p>									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Erkrankung und schlechten Prognose der Myelom-Patienten zu betrachten. Die Auswertung erstreckt sich auf die für den Patienten intensivste Zeit der Therapie, in der noch wöchentliche Infusionen erforderlich sind.</p> <p>Eine mediane Veränderung der Morbidität in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowohl nach einem oder zwei Zyklen als auch bei der letzten Auswertung insgesamt erfolgt nicht. Die Ergebnisse aus der Erfassung der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L bei der letzten Auswertung insgesamt zeigen eine Verbesserung im Median nach dem ersten Behandlungszyklus um eine Einheit und nach dem zweiten Behandlungszyklus um zwei Einheiten.</p> <p>Das zeigt, dass die in der MMY3010 abgefragte Morbidität dieser Myelom-Patienten unter der Therapie mit Daratumumab unverändert bleibt und sich insbesondere nicht verschlechtert. Insbesondere die Ergebnisse anhand der VAS weisen auf einen positiven Trend hin, der unter der Therapie mit Daratumumab erreicht werden kann.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																				
<p><b>c. Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b></p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse der MMY3010 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (6)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Baseline</th> <th colspan="3">Veränderung zu Baseline<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Nach einem Zyklus</th> <th>Nach zwei Zyklen</th> <th>Letzte Auswertung<sup>b</sup></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Mittelwert, Median</th> <th>Mittelwert, Median</th> <th>Mittelwert, Median</th> <th>Mittelwert, Median</th> </tr> <tr> <th></th> <th>(N: Min, Max)</th> <th>(N: Min, Max)</th> <th>(N: Min, Max)</th> <th>(N: Min, Max)</th> </tr> </thead> </table> <p><b>EORTC QLQ-C30</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>Nach einem Zyklus</th> <th>Nach zwei Zyklen</th> <th>Letzte Auswertung<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Soziale Funktion</td> <td>65,28, 66,67</td> <td>2,36, 0,00</td> <td>1,27, 0,00</td> <td>-1,00, 0,00</td> </tr> <tr> <td>(325: 0,0, 100,0)</td> <td>(226: -50,0, 66,7)</td> <td>(144: -83,3, 66,7)</td> <td>(267: -100,0, 66,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kognitive Funktion</td> <td>76,87, 83,33</td> <td>0,88, 0,00</td> <td>0,81, 0,00</td> <td>-0,69, 0,00</td> </tr> <tr> <td>(325: 0,0, 100,0)</td> <td>(226: -83,3, 83,3)</td> <td>(144: -66,7, 83,3)</td> <td>(267: -66,7, 66,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Emotionale Funktion</td> <td>77,46, 83,33</td> <td>1,14, 0,00</td> <td>2,49, 0,00</td> <td>-1,25, 0,00</td> </tr> <tr> <td>(325: 8,3,100,0)</td> <td>(226: -75,0, 66,7)</td> <td>(144: -33,3, 41,7)</td> <td>(267: -66,7, 66,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Allg. Gesundheitszustand</td> <td>58,67, 58,33</td> <td>1,11, 0,00</td> <td>4,69, 0,00</td> <td>-1,40, 0,00</td> </tr> <tr> <td>(325: 0,0, 100,0)</td> <td>(226: -58,3, 66,7)</td> <td>(144: -50,0, 66,7)</td> <td>(267: -58,3, 66,7)</td> </tr> <tr> <td>Physische</td> <td>68,67, 73,33</td> <td>-1,81, 0,00</td> <td>0,83, 0,00</td> <td>-3,38, 0,00</td> </tr> </tbody> </table>						Baseline	Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>				Nach einem Zyklus	Nach zwei Zyklen	Letzte Auswertung <sup>b</sup>		Mittelwert, Median	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median		(N: Min, Max)	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)		Baseline	Nach einem Zyklus	Nach zwei Zyklen	Letzte Auswertung <sup>b</sup>	Soziale Funktion	65,28, 66,67	2,36, 0,00	1,27, 0,00	-1,00, 0,00	(325: 0,0, 100,0)	(226: -50,0, 66,7)	(144: -83,3, 66,7)	(267: -100,0, 66,7)	Kognitive Funktion	76,87, 83,33	0,88, 0,00	0,81, 0,00	-0,69, 0,00	(325: 0,0, 100,0)	(226: -83,3, 83,3)	(144: -66,7, 83,3)	(267: -66,7, 66,7)	Emotionale Funktion	77,46, 83,33	1,14, 0,00	2,49, 0,00	-1,25, 0,00	(325: 8,3,100,0)	(226: -75,0, 66,7)	(144: -33,3, 41,7)	(267: -66,7, 66,7)	Allg. Gesundheitszustand	58,67, 58,33	1,11, 0,00	4,69, 0,00	-1,40, 0,00	(325: 0,0, 100,0)	(226: -58,3, 66,7)	(144: -50,0, 66,7)	(267: -58,3, 66,7)	Physische	68,67, 73,33	-1,81, 0,00	0,83, 0,00	-3,38, 0,00	<p>Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	Baseline	Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>																																																																				
		Nach einem Zyklus	Nach zwei Zyklen	Letzte Auswertung <sup>b</sup>																																																																		
	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median	Mittelwert, Median																																																																		
	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)	(N: Min, Max)																																																																		
	Baseline	Nach einem Zyklus	Nach zwei Zyklen	Letzte Auswertung <sup>b</sup>																																																																		
Soziale Funktion	65,28, 66,67	2,36, 0,00	1,27, 0,00	-1,00, 0,00																																																																		
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -50,0, 66,7)	(144: -83,3, 66,7)	(267: -100,0, 66,7)																																																																		
Kognitive Funktion	76,87, 83,33	0,88, 0,00	0,81, 0,00	-0,69, 0,00																																																																		
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -83,3, 83,3)	(144: -66,7, 83,3)	(267: -66,7, 66,7)																																																																		
Emotionale Funktion	77,46, 83,33	1,14, 0,00	2,49, 0,00	-1,25, 0,00																																																																		
	(325: 8,3,100,0)	(226: -75,0, 66,7)	(144: -33,3, 41,7)	(267: -66,7, 66,7)																																																																		
Allg. Gesundheitszustand	58,67, 58,33	1,11, 0,00	4,69, 0,00	-1,40, 0,00																																																																		
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -58,3, 66,7)	(144: -50,0, 66,7)	(267: -58,3, 66,7)																																																																		
Physische	68,67, 73,33	-1,81, 0,00	0,83, 0,00	-3,38, 0,00																																																																		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Funktion	(325: 6,7, 100,0)	(226: -80,0, 40,0)	(144: -46,7, 46,7)	(267: -80,0, 53,3)	
Rollen- funktion	64,51, 66,67	0,00, 0,00	0,58, 0,00	-3,81, 0,00	
	(325: 0,0, 100,0)	(226: -83,3, 66,7)	(144: -83,3, 66,7)	(267: -100,0, 66,7)	
<p><sup>a</sup> 16 Studienteilnehmer begannen den sechsten Zyklus und elf Studienteilnehmer vervollständigten die Fragebögen nach dem fünften Zyklus. Die Daten werden aufgrund der geringen Patientenzahl nicht dargestellt, sind jedoch in dem vorläufigen Analysedokument enthalten</p> <p><sup>b</sup> Letzte Auswertung ist definiert als die letzte Erfassung der Lebensqualität und Sicherheit eines Patienten, unabhängig von der Summe der durchlaufenen Zyklen. Sie umfasst sowohl das Ende der Behandlung als auch nicht geplante Untersuchungen sowie Studienteilnehmer, die die Therapie aus unbekanntem Grund abbrechen sowie die Studie nach der Zulassung mit Zugang zu kommerziellem Arzneimittel beendeten.</p> <p>Die Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind im Vergleich zu den Ausgangswerten in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 nach einem und zwei Zyklen sowie nach der letzten Auswertung im Median konstant.</p> <p>Ogleich es sich in den ersten Zyklen und eine besonders intensive Therapie der Patienten handelt, in denen einmal wöchentlich mehrstündige Infusionen verabreicht werden, bleibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung mit Daratumumab während einer medianen Behandlung von zwei Monaten erhalten.</p>					
<b>3. Indirekte Vergleiche</b>					



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Durchführung der indirekten Vergleiche zu Daratumumab, sowohl nicht-adjustiert als auch Matching-adjustiert, erfolgte gezielt anhand der Therapie mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason. Der Studienpool der dafür in Betracht kommenden Studien ist im Dossier vollständig dargestellt.</p> <p><b>a. Gezielte und vollständige Recherchestrategie</b></p> <p>Die angewendete Recherchestrategie folgt dem Zweck, diejenigen Studien zu dem vorab gewählten Komparator Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason zusammenzutragen, die sowohl dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als auch den Charakteristika der in den Zulassungsstudien zu Daratumumab eingeschlossenen Patienten entsprechen (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.2.3.2 sowie Anhang 4-A).</p> <p>Die Auswahl des Komparators folgt den Schritten der Sichtung der verfügbaren und in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet explizit zugelassenen Arzneimitteln, sodann der Einbeziehung des anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Berücksichtigung der im Rahmen einer Nutzenbewertung vom G-BA bereits mit einem medizinischen Zusatznutzen bewerteten Therapien.</p> <p>Diesen Prüfschritten folgend sind in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet neben Daratumumab zwei Wirkstoffe explizit für Patienten mit einem rezidierten und refraktären Multiplen Myelom nach einer Behandlung mit mindestens zwei Vortherapien und einer präsenten Krankheitsprogression zugelassen: Pomalido-</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Designs der zulassungsbegründenden Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und unerwünschte Ereignisse vorgelegt. Zusätzlich erfolgte ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) der Therapie mit Daratumumab und der Kombinationstherapie mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der Endpunktkategorie Mortalität. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit und stellen in der Regel keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Die vorliegenden indirekten Vergleiche konnten aufgrund von Limitationen in der zugrundeliegenden Methodik nicht herangezogen werden. So stellte die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Recherche nicht hinreichend sicher, dass alle relevanten Studien identifiziert wurden, da eine bezüglich der möglichen Wirkstoffe eingeschränkte Recherchestrategie angewendet wurde. Weiterhin bestanden relevante Unterschiede der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen insbesondere bezüglich ECOG-Status, Myelomtyp, Anzahl der Knochenläsionen, Art und Anzahl bisheriger Therapielinien und Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Für den MAIC fiel insbesondere der Unterschied bezüglich der Art der Vortherapien ins Gewicht, da für die beim indirekten Vergleich herangezogene Studie NIMBUS</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mid und Panobinostat (11,12).</p> <p>Panobinostat ist erst seit Ende des Jahres 2015 in Europa zugelassen und in Deutschland in den Verkehr gebracht. Die Einordnung von Panobinostat als anerkannter Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Sinne einer dauerhaft angesehenen Therapie als Standard in der deutschen Versorgungslandschaft kann zum heutigen Zeitpunkt nicht angenommen werden.</p> <p>Somit verbleibt Pomalidomid als die Therapieoption mit der zum jetzigen Zeitpunkt größten Bedeutung in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myeloms, die bereits mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt sind. Der Vergleich von Daratumumab mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason ist somit die Annäherung einer Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab gegenüber einer etablierten, wirksamen und vom G-BA bereits bewerteten Therapie.</p> <p>Pomalidomid ist seit September 2013 zugelassen und in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) als Therapie im Rezidiv nach Einsatz eines Proteasominhibitors und eines Immunmodulators empfohlen (13). In der Gesamtschau der bislang zugelassenen und eingesetzten Therapieoptionen wird das Gesamtüberleben für die vielfach therapierte Patientengruppe auf acht bis neun Monate geschätzt (14). Diese Prognose konnte bereits durch neuere Behandlungsoptionen auf 13,1 Monate verbessert werden (15). Mit Daratumumab erreicht diese Patientengruppe im Median ein Gesamtüberleben von 20,1 Monaten (4),</p>	<p>abweichend von der Studie SIRIUS, in der 63 % der Patienten auf Pomalidomid refraktär waren, eine Vortherapie mit Pomalidomid ausgeschlossen war. Dadurch entfielen bei der Studie SIRIUS die Daten von 67 Patienten. Zu den Eigenschaften dieser Teilpopulation lagen keine ausreichenden Informationen vor. Darüber hinaus lagen keine detaillierten Informationen darüber vor, ob die Vergleichbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“ untersucht wurde. Für einen geeigneten indirekten Vergleich sind dabei neben der Vergleichbarkeit der Definition des untersuchten Endpunktes sowohl die Erhebungszeitpunkte und die Behandlung (mit Ausnahme der zu untersuchenden Intervention) als auch die statistischen Methoden zur Analyse des Endpunktes zu prüfen. Somit war eine abschließende Überprüfung des MAIC nicht möglich.</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten indirekten Vergleiche ist weiterhin kritisch anzumerken, dass zur Studie NIMBUS in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse nur aggregierte Daten und in der Endpunktkategorie Mortalität aus Publikationen rekonstruierte patientenindividuelle Daten für die Vergleiche zur Verfügung standen.</p> <p>Aufgrund der genannten methodischen Limitationen sowie der Tatsache, dass das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung lag, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, erachtet der G-BA die vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden nur Ergebnisse zu Endpunkten vorgelegt, deren Patientenrelevanz unklar ist; in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Mangels direkt vergleichender Studiendaten oder valider indirekter Vergleiche ist der Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie anhand der vor-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere ohne eine schwere Belastung durch Nebenwirkungen hinnehmen zu müssen.</p> <p>Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason ist bereits durch den G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (16) als Orphan Drug im Jahr 2014 mit einem beträchtlichen medizinischen Zusatznutzen für Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, bewertet (17), der sich sodann im Jahr 2016 im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V für Patienten, die sich für eine Therapie mit Hochdosis-Dexamethason eignen, auf Basis der Studie NIMBUS als beträchtlich bestätigt (18). Die Suchkriterien nach vergleichbaren Studien wurden somit anhand der Patientencharakteristika festgelegt, die in den Studien GEN501 und SIRIUS vorlagen. Dabei wurde einzig die Studie NIMBUS gefunden, deren Patientencharakteristika den Suchkriterien entsprachen.</p> <p><b>b. OS und AE als Endpunkte hinreichend für einen indirekten Vergleich</b></p> <p>Die Durchführung der indirekten Vergleiche von Daratumumab Monotherapie mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason orientiert sich an der vergleichbaren Bewertung des G-BA zu Pomalidomid in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet.</p>	<p>liegenden, nicht kontrollierten Daten derzeit nicht abschließend beurteilbar. Dies deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Janssen bezieht sich in den indirekten Vergleichen auf die Endpunkte, die in den Nutzenbewertungen von Pomalidomid ausschlaggebend waren und in den Studien zu Daratumumab, GEN501 Teil 2 und SIRIUS, erhoben wurden.</p>	
<p><u>Patientenrelevanz weiterer Endpunkte:</u></p> <p>Als patientenrelevante Endpunkte bewertet der G-BA die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der Sicherheit und Verträglichkeit. Die weiteren Endpunkte der Studien GEN501 und SIRIUS werden bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.</p> <p>Doch auch das in der vorläufigen Nutzenbewertung dargestellte Gesamtansprechen ist als patientenrelevant zu berücksichtigen. Das Gesamtansprechen als klinisch relevanter Endpunkt gibt Anhaltspunkt für Arzt und Patient für das Fortschreiten der Erkrankung, und entscheidet über die jeweilige Folgetherapie. Die Daten zu Daratumumab als Monotherapie zeigen in einer Patientenpopulation, die schwer vorbehandelt ist und deren Erkrankung bereits weit fortgeschritten ist, erhebliche Überlebensverbesserungen und bisher nicht erreichte Ansprechraten. 31 % der Patienten erreichen ein Gesamtansprechen (4). Die Verdrängung der Erkrankung in dieser späten Linie, nach vielen eingesetzten Substanzen, im Sinne einer stringenter kompletten Remission (sCR), d.h. die Reduktion der Myelomzellen auf ein nicht mehr detektierbares Niveau, hat bislang keine Therapie erreicht.</p> <p>Das Gesamtansprechen ist auch konsistent über alle Subgruppen,</p>	<p><i>Ansprechen</i></p> <p>Als „Gesamtansprechraten“ (ORR) war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine vollständige Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) nach IMWG-Kriterien erreicht werden konnte. Beim ORR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Die einzelnen Komponenten wurden bis auf die Weichteilmanifestationen mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert. Anhand der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers blieb unklar, ob die Erhebung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen geschah. Die Erfassung der ORR erfolgte folglich nicht symptombezogen. Daher wird dieser Endpunkt allein als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
d.h. Alter, Geschlecht, Herkunft, Region, ISS-Status, Ausgangswerte der Nierenfunktion, Myelom-Typ, Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark, Anzahl der Vortherapien oder Refraktärität auf eine vorherige Therapie mit einem Proteasominhibitor oder einem Immunmodulator. Insbesondere bestehen keine Unterschiede in der erfolgten Vortherapie, auf die die Patienten refraktär waren. Das Ansprechen ist auch hier konsistent (1).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7, Z.14	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Diagnose des Multiplen Myeloms leitet der G-BA anhand der CRAB-Kriterien ab, wie sie in den NCCN-Leitlinien vorgegeben werden (19). Der NCCN-Leitlinien zufolge sollte die Behandlung einer symptomatischen Erkrankung erfolgen, wenn mindestens eines der sog. CRAB-Kriterien erfüllt ist: C- erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R – Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A – Blutarmut (anemia), B – Knochenbeteiligung (bone lesions). Diese Darstellung ist jedoch unvollständig. Die NCCN-Leitlinien beziehen sich auf die Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) und stellt diese vollständig dar (20). Neben den CRAB-Kriterien sind weitere Faktoren Myelom-definierend: <math>\geq 60\%</math> klonale Plasmazellen im Knochenmark; Verhältnis der krankheitsassoziierten freien Leichtkette (FLC) zur nicht-beteiligten freien Leichtkette (FLC) von 100 oder mehr; mehr als eine fokale Läsion des Knochens im MRT.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vollständige Definition der Diagnose des Multiplen Myeloms wird auch der frühen Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegt.</p>	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7, Z.20	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA definiert die Refraktärität der Erkrankung als gegeben, wenn keine Remission erreicht werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das refraktäre Multiple Myelom ist definiert als Erkrankung, die nicht auf eine Therapie anspricht oder in der Patient innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie progredient ist (20).</p>	
S.7, Z.29	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Beschreibung des Wirkmechanismus führt der G-BA als Bindung an das Antigen CD38, welches auf der Oberfläche maligner blutbildender Stammzellen überexprimiert werde, aus.</p> <p>Diese Beschreibung ist nicht zutreffend, da pluripotente hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen kein CD38 exprimieren (21). Die Blutbildung wird daher durch die Wirkung von Daratumumab nicht beeinträchtigt, was sich in der guten Verträglichkeit im Sinne einer allenfalls sehr geringen Hämatotoxizität von Daratumumab zeigt. Myelom-Zellen hingegen zeigen eine sehr hohe Expression von CD38. Damit ist CD38 die ideale Struktur für eine nebenwirkungsarme, zielgerichtete Therapieform des Multiplen Myeloms.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Wirkmechanismus ist in der beschriebenen Weise der Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde zu legen.	
S.23, Z.5	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA führt ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene bei den Studien GEN501 und SIRIUS auf das Fehlen der Kontrollgruppe zurück.</p> <p>Das Verzerrungspotential der Studien GEN501 Teil 2 und SIRIUS ist im Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig einzustufen. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Trotz des nicht kontrollierten offenen Studiendesigns ist aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses Tod eine Verzerrung ausgeschlossen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotential ist auf der Ebene des Endpunkts Gesamtüberleben niedrig.</p>	Da es sich bei den Interventionsstudien zu Daratumumab um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.
S.28, Z.9 und S.29, Z.5	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA führt an, dass in den jeweiligen Protokollen der Studien GEN501 Teil 2 und SIRIUS keine Angaben zum Ersetzen fehlender Werte zu den Ergebnissen der Sicherheitsendpunkte gemacht wurden.</p>	Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen hat für beide Zulassungsstudien in den jeweiligen statistischen Analyseplänen Regeln für fehlende Werte definiert (22, 23). Diese betreffen das Datum der berichteten Sicherheitsaspekte. Ereignisse wie Tod oder unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Studien vollständig erfasst. Somit stellt sich die Frage nach fehlenden Werten zu diesen Ereignissen nicht. Dies entspricht der gängigen Praxis und steht im Einklang mit den Leitlinien der EMA und der ICH E9 (24, 25).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die fehlenden Werte zu den Datierungen der Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der statistischen Analysepläne ersetzt. Die Ereignisse zu den Sicherheitsendpunkten selbst werden grundsätzlich nicht ersetzt.</p>	
S.45, Z.33	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA beklagt die Abkürzung der Nachbeobachtungszeit in der SIRIUS-Studie mit Beginn der Einnahme von Handelspräparaten mit dem Wirkstoff Daratumumab. Dies schränke die Möglichkeit der Langzeitbeobachtung für beide Studien zusätzlich ein.</p> <p>Eine Einschränkung der Langzeitbeobachtung in den Zulassungsstudien besteht jedoch nicht, im Gegenteil, die Studie wurde durch die vierte Protokolländerung der SIRIUS-Studie (26), in der das Studienende neu definiert wird, tatsächlich verlängert.</p>	Dieser Einwand wurde zur Kenntnis genommen, hat jedoch keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anstatt des ursprünglichen Studienendes bei 18 Monaten nach der ersten Daratumumab-Gabe des zuletzt eingeschlossenen Patienten, wird das Studienende nunmehr zeitlich verlängert bis zum Zeitpunkt der regulären Verfügbarkeit von Daratumumab in allen teilnehmenden Ländern.</p> <p>Die Protokolländerung erfolgte, um die Versorgung der Patienten, die von der Behandlung mit der Studienmedikation Daratumumab profitieren, über das ursprünglich geplante Ende der Studie hinaus (18 Monate nach der ersten Daratumumab-Gabe des zuletzt eingeschlossenen Patienten) sicherzustellen.</p> <p>Der letzte eingeschlossene Patient in der SIRIUS-Studie erhielt am 20. Mai 2014 seine erste Gabe Daratumumab. Demnach hätte die Studie ohne Protokolländerung bereits am 20. November 2015 geendet. Die Protokolländerung führt nun dazu, dass die Studie erst mit kommerzieller Verfügbarkeit in allen teilnehmenden Ländern endet und damit verlängert wird, da Daratumumab noch nicht in allen dieser Länder kommerziell verfügbar ist.</p> <p>In den Ländern, in denen Daratumumab kommerziell verfügbar ist, wird der Patient aus Studie genommen, sofern er noch mit Daratumumab behandelt wird. Dies trifft jedoch nur für wenige Patienten zu. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes (31. Dezember 2015) der SIRIUS-Studie waren von dieser Protokolländerung drei Patienten in den USA betroffen und erhielten regulär verfügbares Daratumumab. Die Zulassung durch die FDA erfolgte in den USA am</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>15. November 2015.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine Einschränkung der Langzeitbeobachtung der SIRIUS-Studie besteht nicht. Die tatsächliche Laufzeit wurde durch die vierte Protokolländerung verlängert.</p>	
S.47, Z.13	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt an, die Daten von 82 Studienteilnehmern seien aus der Gesamtzahl der Patienten (n=148) in den Studien zu Daratumumab aus dem indirekten Vergleich mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason herauszunehmen. Diese Patienten waren bereits mit Pomalidomid vorbehandelt, und entsprächen nicht den Einschlusskriterien der NIMBUS-Studie. Informationen zu den weiteren Eigenschaften dieser Teilpopulation fehlten im Nutzendossier. Eine Diskussion des Verzerrungspotentials sei deshalb nicht möglich.</p> <p>Die Unterlagen zu den weiteren Eigenschaften der o.g. 82 Studienteilnehmer reicht Janssen mit dieser Stellungnahme nach (27). Auch wenn diese Patienten aufgrund ihrer Vortherapie mit Pomalidomid grundsätzlich nicht in die vergleichende Analyse passen, hat Janssen entschieden, diese Patienten einzuschließen.</p> <p>Eine kleinere Patientenzahl führt zu größeren Unsicherheiten in der Auswertung. Zugunsten der Ergebnissicherheit nimmt Janssen in</p>	<p>Die vorliegenden indirekten Vergleiche konnten aufgrund von Limitationen in der zugrundeliegenden Methodik nicht herangezogen werden. So stellte die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Recherche nicht hinreichend sicher, dass alle relevanten Studien identifiziert wurden, da eine bezüglich der möglichen Wirkstoffe eingeschränkte Recherchestrategie angewendet wurde. Weiterhin bestanden relevante Unterschiede der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen insbesondere bezüglich ECOG-Status, Myelomtyp, Anzahl der Knochenläsionen, Art und Anzahl bisheriger Therapielinien und Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Für den MAIC fiel insbesondere der Unterschied bezüglich der Art der Vortherapien ins Gewicht, da für die beim indirekten Vergleich herangezogene Studie NIMBUS abweichend von der Studie SIRIUS, in der 63 % der Patienten auf Pomalidomid refraktär waren, eine Vortherapie mit Pomalidomid ausgeschlossen war. Dadurch entfielen bei der Studie SIRIUS die Daten von 67 Patienten. Zu den Eigenschaften dieser</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Primäranalyse daher in Kauf, dass die Einbeziehung der bereits mit Pomalidomid vorbehandelten und damit möglicherweise höher therapiebelasteten Patienten zu einer Verzerrung zuungunsten der Daratumumab-Studien führt:</p> <p>An den Unterschieden in den Hazard Ratios zwischen primärer Analyse (inkl. Pomalidomid-erfahrene Patienten, HR:0,56 [0,38; 0,83]) und Sensitivitätsanalyse (ohne Pomalidomid-erfahrene Patienten, HR:0,33 [0,17; 0,66]) lässt sich vermuten, dass eine Pomalidomid-Vortherapie ein Verzerrungspotential hat, das über die in der MAIC-Analyse berücksichtigten Patientencharakteristika hinausgeht. Die Verzerrung durch den Einschluss Pomalidomid-vorbehandelter Patienten wirkt sich dabei zuungunsten von Daratumumab aus. Trotzdem zeigt sich in der primären Analyse für das Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil für Patienten, die Daratumumab erhalten hatten.</p> <p>Sowohl beim Vergleich der gesamten Daratumumab-Studienpopulation (inklusive der Pomalidomid-vortherapierten Studienpatienten) als auch der Teilpopulation bei Ausschluss der Pomalidomid-vortherapierten Studienpatienten findet eine Gewichtung (Matching-Verfahren) statt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Baseline-Charakteristika der jeweiligen eingeschlossenen Population denen der NIMBUS-Studie entsprechen. Die Baseline-Charakteristika der Patienten in der Primäranalyse und der Sensitivitätsanalyse sind in der Tabelle (27) dargestellt.</p>	<p>Teilpopulation lagen keine ausreichenden Informationen vor. Darüber hinaus lagen keine detaillierten Informationen darüber vor, ob die Vergleichbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“ untersucht wurde. Für einen geeigneten indirekten Vergleich sind dabei neben der Vergleichbarkeit der Definition des untersuchten Endpunktes sowohl die Erhebungszeitpunkte und die Behandlung (mit Ausnahme der zu untersuchenden Intervention) als auch die statistischen Methoden zur Analyse des Endpunktes zu prüfen. Somit war eine abschließende Überprüfung des MAIC nicht möglich.</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten indirekten Vergleiche ist weiterhin kritisch anzumerken, dass zur Studie NIMBUS in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse nur aggregierte Daten und in der Endpunktkategorie Mortalität aus Publikationen rekonstruierte patientenindividuelle Daten für die Vergleiche zur Verfügung standen.</p> <p>Aufgrund der genannten methodischen Limitationen sowie der Tatsache, dass das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung lag, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, erachtet der G-BA die vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein naiver Vergleich der Baseline-Charakteristika der ausgeschlossenen Patienten mit den in den Vergleich eingeschlossenen Studienpatienten ist für eine Ableitung des Verzerrungspotentials ungeeignet. Ein potentieller Verzerrungseffekt, der von diesen Unterschieden ausgehen könnte, wird gerade durch das Matching der Charakteristika in der MAIC-Analyse ausgeglichen. Das einzig verbleibende nicht ausgeglichene Verzerrungspotential liegt in der Pomalidomid-Vorbehandlung. Dieses aber spiegelt sich bereits in den unterschiedlichen Ergebnissen der Primär- und Sensitivitätsanalyse wider.</p> <p>Des Weiteren weist der G-BA auf die entfallenen Daten weiterer zwölf Studienpatienten aus der zusammengefassten Analyse der Daratumumab-Studien hin, zu denen ebenfalls keine Unterlagen vorlägen. Die benannten zwölf Studienteilnehmer aus den Daratumumab-Studien wurden zunächst für die indirekten Vergleiche eingeschlossen, da sie den Einschlusskriterien der NIMBUS-Studie entsprachen. Für den Matching-Adjustierten Indirekten Vergleich (MAIC), in dem eine Gewichtung der eingeschlossenen Patienten erfolgt, fehlten für diese zwölf Patienten Informationen zu den Baseline-Charakteristika, die adjustiert werden sollten. Sie konnten mithin nicht gewichtet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Unterlagen zu den weiteren Eigenschaften der 82 Studienteilnehmer der ausgeschlossenen Studienteilnehmer reicht Janssen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	soweit vorhanden nach. Ein Verzerrungspotenzial durch den Einschluss der Pomalidomid-vortherapierten Patienten zeigt sich in den unterschiedlichen Ergebnissen der Hazard Ratios der beiden MAIC-Analysen. Da die übrigen Baseline-Charakteristika der Daratumumab-Studien an die der NIMBUS angeglichen werden, können weitere Verzerrungen ausgeschlossen werden.	
S.11, Tab.1	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA beschreibt als Ziel der SIRIUS-Studie die Teilschritte Teil 1: Auswahl des Dosierungsschemas von Daratumumab für hohes Gesamtansprechen und Teil 2: Bewertung des gewählten Schemas.</p> <p>Studienziel ist hingegen die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Die Unterteilung der Studienabschnitte hat den Zweck, zunächst das hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit am besten geeignete Dosierungsschema auszuwählen, um dieses dann im zweiten Schritt in einer größeren Population (oder Patientenzahl) umfänglich zu analysieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ziel der SIRIUS-Studie ist in Teil 1: Auswahl des am besten geeigneten Dosierungsschemas von Daratumumab hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit und in Teil 2: Analyse des gewählten</p>	<p>Die Studie SIRIUS ist eine multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom. Insgesamt wurden im ersten Studienabschnitt (Auswahl des Dosierungsschemas) 59 Patienten und im zweiten Abschnitt (Evaluierung des gewählten Schemas) 65 Patienten eingeschlossen, die mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Proteasom-Inhibitors (PI) und eines Immunmodulators (IMiD) erhalten hatten und deren Erkrankung doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD war. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), die auf Grundlage der IMWG (International Myeloma Working Group)-Kriterien erhoben wurde. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden als sekundäre Endpunkte erfasst.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schemas hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit in einer größeren Population.	
S.16, Tab.2; bzw. S.23, Tab.4	<p><u>Anmerkung:</u> In der Interventionscharakterisierung der SIRIUS-Studie führt der G-BA eine Dosierung in Behandlungsarm B von Daratumumab 8 mg/kg KG pro Tag i.v. aus.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Dosierungsangabe für Behandlungsarm B muss um die Beschreibung „alle vier Wochen“ konkretisiert werden, um nicht irrtümlich von einer täglichen Gabe Daratumumab auszugehen.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Weiterhin ist die Gabe von Methylprednisolon 100 mg i.v. als Prä-Infusion aufgeführt, ohne dass auf die Möglichkeit eines Äquivalents verwiesen wird. Die Ergänzung der Möglichkeit der Gabe eines Äquivalents zu Methylprednisolon ist erforderlich, da insbesondere im deutschen Versorgungskontext andere Kortikosteroide standardisiert eingesetzt werden wie bspw. Prednisolon.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Reduktion auf Methylprednisolon ist nicht notwendig.</p>	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report Daratumumab, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 1. April 2016.
2. Janssen Research & Development. Clinical Study Report (Protocol GEN501) Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma - Open-Label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study. [Confidential]
3. Janssen Research & Development. Clinical Study Report (Protocol 54767414MMY2002). An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. [Confidential]
4. Usmani S, Weiss B, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016;128:37-44.
5. Lonial S, Weiss B, Usmani S, Singhal S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial; *Lancet* 2016;387:1551-1560.
6. Janssen-Cilag GmbH. Preliminary Analysis Study 54767414MMY3010. Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. [Confidential]
7. Janssen-Cilag GmbH. An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent); TREND Statement 2004.
8. Janssen Research & Development. Clinical Study Report (Protocol 54767414MMY1002); A Phase 1 Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [Confidential]
9. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, et al.; Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma; CASTOR. *N Engl J Med* 2016;375:754-766.
10. Dimopoulos M, et al. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Study of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): POLLUX; EHA annual congress 2016. *Haematologica* 2016;21:LB2238.
11. Celgene GmbH. Fachinformation Imnovid® Hartkapseln (Stand: 11/2015).
12. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Farydak® Hartkapseln (Stand: 02/2016).
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: 09/2013).
14. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, Mehra M. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With  $\geq 3$  Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist* 2016;21:1-7.
15. Celgene Corporation. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose



Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study (NIMBUS). NCT01311687 - ClinicalTrials.gov. (Zugriff am 27.04.2016).

16. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V). Zuletzt geändert durch Art. 2a G v. 18.7.2016 I 1710; Hinweis: Änderung durch Art. 3 Abs. 1 G v. 26.7.2016 I 1824 (Nr. 37) textlich nachgewiesen, dokumentarisch noch nicht abschließend bearbeitet Änderung durch Art. 1a G v. 31.7.2016 I 1937 ist berücksichtigt; [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf) (Zugriff am 22.09.2016).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid vom 20.02.2014.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid vom 17.03.2016.
19. Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, et al., NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:389-400.
20. Rajkumar V, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, et al.; International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma; Lancet Oncol 2014;15:e538-48.
21. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. Daratumumab Granted Breakthrough Drug Status. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2014;23:445-452.
22. Janssen Research & Development. Statistical Analysis Plan (Protocol GEN501). Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open-Label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study.
23. Janssen Research & Development. Statistical Analysis Plan (Protocol 54767414MMY2002). An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD.
24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (Stand 2010) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/09/WC500096793.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf) (Zugriff am 22.09.2016).
25. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline statistical principles for clinical trials E9; [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) (Zugriff am 22.09.2016).
26. Janssen Research & Development. Clinical Protocol 54767414MMY2002, Amendment INT-4, vom 8. Juni 2015.[Confidential]
27. Janssen-Cilag GmbH. Darstellung der Baseline-Charakteristika der Pomalidomid-vorbehandelten Studienpatienten. [Confidential]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat vom 17.03.2016.

29. Anlage 3 des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe), Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015.
30. Amtliche deutsche Fassung 2016 des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016.
31. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen, Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V, Stand 27.11.2015; [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/atc/wido\\_arz\\_beschluss\\_2015\\_1215.pdf](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_beschluss_2015_1215.pdf) (Zugriff am 22.09.2016).
32. AOK Bundesverband, „Zytostatika-Ausschreibung: Mär und Wirklichkeit“, Informationsschreiben vom 6. September 2016. [http://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/hintergrund/dossier/arzneimittel/zytostatika\\_faktenblatt.pdf](http://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/hintergrund/dossier/arzneimittel/zytostatika_faktenblatt.pdf) (Zugriff am 22.09.2016).
33. Verordnung über die Bestimmung und Kennzeichnung von Packungsgrößen für Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung (Packungsgrößenverordnung - Packungsv); Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 18.6.2013 I 1610; <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/packungsv/gesamt.pdf> (Zugriff am 22.09.2016).
34. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV); Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 16.2.2016 I 237; <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amvv/gesamt.pdf> (Zugriff am 22.09.2016).
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2016.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_1._Quartal_2016.pdf) (Zugriff am 22.09.2016).
36. Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk. Fachinformation Prednisolon 25 mg/250 mg-Rotexmedica, Stand der Information: Juni 2015.

## 5.2 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	19.09.2016
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Zeile 3 in Fuß- note zur Tabelle	<p><b><u>Anmerkung:</u></b></p> <p><i><u>Endpunkt Progressionsfreies Überleben:</u></i> Nicht patientenrelevant und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim Progressionsfreien Überleben (PFS) in der Indikation Multiples Myelom (MM) um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat (Schmidt und Jungcurt, 2013). Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie</p>	<p><i>PFS</i></p> <p>Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.</p> <p>Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese (Abedinpour et al., 2012). Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patienten zu vermeiden (Straka et al., 2012). Auch deshalb bezeichnen die Experten der International Myeloma Working Group (IMWG) sowie auch deutsche Therapiehandbücher PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom (Anderson et al., 2008, Straka und Schmidmaier, 2012, Schmidt und Jungcurt, 2013, European Medicines Agency (EMA), 2012).</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Patienten mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das Progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben</p>	<p>Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Felix et al., 2013). Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich (Palumbo und Anderson, 2011). In der Indikation des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms tritt der Progress oft unter Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auf, was von europäischen Myelomexperten als Notwendigkeit für einen Therapiewechsel gesehen wird (Palumbo und Anderson, 2011). Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher (Schmidt und Jungcurt, 2013). Schlussendlich kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Nutzenbewertungsbericht zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom zu dem Schluss, dass es sich bei der Progression um ein patientenrelevantes Ereignis handelt, und bezeichnet „langandauernde Remissionszeiten“, also progressionsfreie Zeit, als Therapieziel in dieser Indikation (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).</p> <p>Aufgrund dieser Argumente kommt Celgene genauso wie der pU zusammenfassend zu der klaren Überzeugung, dass Progressionsfreies Überleben ein Endpunkt von inhärenter Patientenrelevanz ist.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. *In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom.* München: W. Zuckschwerdt Verlag.
2. ANDERSON, K. C., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V., STEWART, A. K., WEBER, D. & RICHARDSON, P. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22, 231-9.
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). London: European Medicines Agency - Oncology Working Party.
4. FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
5. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
6. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
7. SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
8. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. *In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom.* München: W. Zuckschwerdt Verlag.
9. STRAKA, C. & SCHMIDMAIER, A. 2012. Endpunkte klinischer Studien. *In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom.*



### 5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21. September 2016
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Endpunkt progressionsfreies Überleben</b></p> <p>In der Nutzenbewertung von Daratumumab ordnet der G-BA den Endpunkt progressionsfreies Überleben als nicht patientenrelevant ein und stellt ihn nicht in der Nutzenbewertung dar (G-BA Nutzenbewertung, S. 24: „nicht patientenrelevant und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt“).</p> <p>Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2013), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom im absolut überwiegenden Fall um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen, sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom</p>	<p><i>PFS</i></p> <p>Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.</p> <p>Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Jordan et al. 2014). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel dar.</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt progressionsfreies Überleben aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information September 2013.
2. Dimopoulos M.A., Kastritis E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8): 1485-1493.
3. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*, 22: 417-426.
4. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): 981-992.
5. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*, 89(4): 311-319.
6. Ralston S.H., Gallacher S.J., et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*, 112(7): 499-504.
7. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011: 493697.

#### 5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21. September 2016
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

##### **Präambel:**

Am 01.09.2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss für den Wirkstoff Daratumumab die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO sowie den IQWiG-Bericht – Nr. 428 zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer als Hersteller eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung des Multiplen Myeloms, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu oben genannter Nutzenbewertung Stellung nehmen.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im veröffentlichten Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab (Stand 25.05.2016) sind verschiedene Aussagen und Schlussfolgerungen zur Wirksubstanz Panobinostat enthalten.</p> <p>Hierzu nimmt Novartis wie nachfolgend Stellung.</p>	
<p>Auf Seite 25 im Modul 3A des Dossiers zur Nutzenbewertung Daratumumab wird ausgeführt: <i>„Über diese Wirkmechanismen hinaus sind seit wenigen Monaten weitere Substanzen mit neuartigen Wirkprinzipien für die Rezidivsituation in Deutschland verfügbar. Hierbei handelt es sich um den humanisierten monoklonalen Antikörper Elotuzumab und den Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor Panobinostat. Beide Substanzen sind für ihre Wirksamkeit jedoch auf einen Kombinationspartner aus den beiden erstgenannten Wirkstoffgruppen angewiesen und haben keine therapeutisch relevante Aktivität als Einzelsubstanz (Amgen Europe B.V., 2016, Bristol-Meyers Squibb Company, 2016, Goldschmidt et al., 2014, Kumar et al., 2004).“</i></p> <p>An dieser Stelle ist unklar aus welchen der im Dossier angegebenen Referenzen sich die Aussagen zu Panobinostat herleiten. Panobinostat ist in der EU zugelassen und bereits seit Oktober 2015 in Deutschland gemäß Fachinformation verfügbar zur Versorgung <i>„...erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz,</i></p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>erhalten haben.</i>“. [1] Grundsätzlich sind im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms nach bereits mehreren Vortherapien die meisten zugelassenen Behandlungsoptionen Kombinationstherapien mit mehreren Wirkstoffen, wie in verschiedenen Übersichtsarbeiten umfassend beschrieben wird. [2-4] Zudem wird die Wirksamkeit vieler neuer Substanzen, darunter auch Daratumumab, in Kombination mit anderen Substanzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms in klinischen Studien untersucht. [2-4]</p> <p>Die klinische Wirksamkeit von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wurde in einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie gegenüber einer Kombination von Bortezomib und Dexamethason nachgewiesen. In dieser Studie zeigte Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben. Bei Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet betrug das progressionsfreie mediane Überleben 12,5 Monate (95 %-KI [7,26; 14,03]) im Vergleich zu 4,7 Monate (95 %-KI [3,71; 6,05]) unter Bortezomib und Dexamethason (HR: 0,47; 95 %-KI [0,31; 0,72]). Die Gesamtansprechrage lag bei 59% (versus 39%) und ein (nahezu) vollständiges Therapieansprechen wurde bei 22% (versus 8%) der Patienten erreicht. [1] Der Stellenwert von Panobinostat als Therapieoption im zugelassenen Anwendungsgebiet ist entsprechend in mehreren Übersichtsarbeiten beschrieben. [5-7]</p>	
<p>Auf Seite 78 im Modul 4A des Dossier zur Nutzenbewertung Daratumumab wird ausgeführt <i>„In der Behandlung von bereits stark vorbehandelten Myelom-Patienten, deren Therapieoptionen weitgehend ausgeschöpft sind, sind neben Daratumumab auch Pomalidomid</i></p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und Panobinostat zugelassen (Celgene Europe Limited, 2015, Novartis Europharm Limited, 2016). Pomalidomid wurde bis zur Zulassung von Daratumumab als effektivste Therapiealternative im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Daratumumab angewendet. Neben dem nahezu identischen Anwendungsgebiet ist Pomalidomid vom G-BA als ein Arzneimittel mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014). Seit Oktober 2015 ist auch Panobinostat als Therapieoption verfügbar, seither jedoch noch nicht als Therapiestandard etabliert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b).“</i></p> <p>Novartis merkt hierzu zunächst kommentierend an, dass zur Aussage „<i>Pomalidomid wurde bis zur Zulassung von Daratumumab als effektivste Therapiealternative im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Daratumumab angewendet.</i>“ eine Referenz fehlt. Zudem ist diese Aussage nach Auffassung von Novartis inhaltlich kritisch zu hinterfragen, da für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes übereinstimmend als am zweckmäßigsten angesehen wird, in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens. [8,9] Als Therapieoptionen zur Behandlung des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms im zu bewertenden Anwendungsgebiet stehen heute eine größere Anzahl von zugelassenen, wirksamen Substanzen für die Versorgung in Deutschland zur Verfügung, darunter Bortezomib, Carfilzomib, Elotuzumab, Lenalidomid, Panobinostat oder Pomalidomid, die meistens in Kombination mit weiteren Substanzen zugelassen sind und in der Therapie eingesetzt werden. [2-4]</p> <p>Die Aussage im Dossier, dass „... <i>Pomalidomid vom G-BA als ein</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Arzneimittel mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden...</i>“ ist, gibt den Sachverhalt nur undifferenziert wider, dahingehend dass in einer späteren, weiterführenden Bewertung durch den G-BA der Zusatznutzen lediglich einer Teilpopulation von Pomalidomid zugesprochen werden konnte, nämlich nur bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für die hochdosierte Dexamethason die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Für alle anderen Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde kein Zusatznutzen für Pomalidomid festgestellt. [9,10]</p> <p>Hinsichtlich der zu Panobinostat im Dossier Daratumumab getroffenen Aussage „<i>Seit Oktober 2015 ist auch Panobinostat als Therapieoption verfügbar, seither jedoch noch nicht als Therapiestandard etabliert</i>“ wird seitens Novartis klargestellt, dass Panobinostat (Markteinführung Oktober 2015) im Vergleich zu Pomalidomid (Markteinführung September 2013) über zwei Jahre später für die Patientenversorgung in Deutschland verfügbar gewesen ist. Auf die vergleichsweise erst kurzzeitige Verfügbarkeit von Panobinostat wird richtigerweise in Modul 3A auf Seite 25 des vorliegenden Dossier selbst explizit hingewiesen. „<i>Über diese Wirkmechanismen hinaus sind seit wenigen Monaten weitere Substanzen mit neuartigen Wirkprinzipien für die Rezidivsituation in Deutschland verfügbar. Hierbei handelt es sich um den ... Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor Panobinostat.</i>“ [11]</p> <p>Die im Dossier Daratumumab getroffene Aussage zu Panobinostat, diese Therapieoption sei „<i>...noch nicht als Therapiestandard etabliert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b).</i>“ gibt die angeführte Quelle inhaltlich nur unzureichend wider. Im als Referenz aufgeführ-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss heißt es zum Sachverhalt entsprechend vollständig und korrekterweise: „Neben Pomalidomid sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Vincristin, Panobinostat, Prednisolon, Prednison. Mit Carfilzomib und Panobinostat stehen neue, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Carfilzomib und Panobinostat werden deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.“ [10] Aus diesem Kontext im Dossier Daratumumab zu schlussfolgern eine Einzelsubstanz (wie z.B. Panobinostat) sei „noch nicht als Therapiestandard etabliert“ ist wenig nachvollziehbar und zudem sachlich unzutreffend. Novartis vertritt die Position, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei erfolgten Vortherapien keine zugelassene Einzelsubstanz oder einzelne Substanzklasse als Therapiestandard bezeichnet werden kann. In Fachkreisen besteht unbestritten Konsens darüber, dass grundsätzlich für Patienten in der Therapiesituation des fortgeschrittenen, wiederholt rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes am zweckmäßigsten und als Therapiestandard zu bezeichnen ist. [8,9] In dieser Behandlungssituation hat Panobinostat seinen therapeutischen Stellenwert ebenso wie andere genannte, im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe. [2-7]</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Novartis 2016. Fachinformation Farydak® (Panobinostat). Stand Februar 2016
2. Thumallapally N, Yu H, Asti D, Vennepureddy A, Terjanian T. 2016. Salvage therapies in relapsed and/or refractory myeloma: what is current and what is the future? *Onco-Targets and Therapy* 9;4843-58.
3. Clark CA, Cornell RF, Scott EC, Chung J, Costa LC. 2016. Management of relapsed and refractory multiple myeloma in modern times: incorporating new agents into decision-making. *Am J Hematol.* 2016Jul 14. doi: 10.1002/ajh.24478.
4. Naymagon, Abdul-Hay.2016. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future *Journal of Hematology & Oncology* (2016) 9:52 DOI 10.1186/s13045-016-0282-1.
5. Laubach JP. 2015. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*; 21(21) November 1, 4767-73.
6. Richardson PG, Laubach JP, Lonial S, Moreau P, Yoon SS, HUNGaria VT, Dimopoulos MA, Beksac M, Alsina M, Sab-Miguel JF. 2015. Panobinostat: a novel pan-deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 15(7);737–48.
7. Greig SL. 2016 Panobinostat: A Review in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Targ Oncol* (2016) 11:107–114.
8. Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Ludwig H, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. Multiples Myelom Leitlinie. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 14.09.2016]; Abrufbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@_@view/html/index.html)
9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. (Stand: 03/2016). Abgerufen am 14.09.2016]; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf)
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. (Stand: 03/2016). Abgerufen am 14.09.2016]; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf)
11. Janssen-Cilag GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Daratumumab Modul3A. (Stand: 25.05.2016). Abgerufen am 14.09.2016]; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1483/2016-05-25\\_Modul3A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1483/2016-05-25_Modul3A_Daratumumab.pdf)

## 5.5 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 22. September 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Daratumumab/Darzalex®>>2016-06-01-D-238
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Orphan Drug Status</p> <p>Es gibt mehrere Wirkstoffe, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen sind (u.a der Proteasom-Inhibitor „Bortezomib, die Imide: „Pomalidomid“, „Lenalidomid“ oder „Elotuzumab“). Hier ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich, wieso „Daratumumab“ einen Orphan-Drug Status erhalten hat?</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Laut Fachinformation von Daratumumab treten bei ~ jedem zweiten Patient infusions-bedingte Reaktionen auf.</p> <p>Welche Maßnahmen werden zur Verhinderung bzw. Reduktion derselben durch den pU vorgeschlagen bzw. weiterentwickelt?</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.



## Literaturverzeichnis

[1] Fachinformation Darzalex

## 5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	19.09.2016
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.09.2016 wurde für den Wirkstoff Daratumumab die Dossierbewertung für Orphan Drugs des G-BA (Verfahrensnummer D-238) und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG (IQWiG-Bericht - Nr. 428, Auftrag: G16-02) veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde „unter Auflagen“ (<i>conditional approval</i>) am 20. Mai 2016 erteilt. Demnach besteht die Verpflichtung für den pU Daten aus anderen Studien mit Daratumumab bei der EMA nachzureichen.</p> <p>Für die Substanz Elotuzumab von BMS wurde am 01.09.2016 ebenfalls eine Nutzenbewertung (Verfahrensnummer D-232) zu einem Produkt zur Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms auf den Seiten des G-BA veröffentlicht. Somit ist BMS als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Daratumumab betroffen und möchte sich an dem Stellungnahmeverfahren beteiligen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz des Progressionsfreien Überlebens (PFS) beim Multiplen Myelom</b></p> <p><b>Ausgangssituation</b></p> <p>Die Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wird in der Nutzenbewertung des G-BA in den Abschnitten 2.5 und 2.6. dargestellt. Dafür wählt der G-BA eine tabellarische Darstellung (vgl. Tabelle 5).</p> <p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird als „nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt“ eingestuft. Der G-BA stellt in der Folge keine Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben dar.</p> <p><b>Position von BMS</b></p> <p>Die Position von BMS ist, dass die Krankheitsprogression in der Indikation des Multiplen Myeloms patientenrelevant ist und als Endpunkt für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation Multiples Myelom akzeptiert werden muss.</p> <p><b>Begründung von BMS</b></p> <p><u>Leitlinien zu PFS im Multiplen Myelom</u></p> <p>Anhand der Aussagen in führenden Leitlinien zum Multiplen Myelom [1-6] wird deutlich, dass sich an die Krankheitsprogression meist eine Therapieentscheidung anknüpft. Jede neue Therapie ist von hoher Relevanz für den Patienten, da die Optionen für neue weitere Therapien weniger werden und jedes neue Therapieregime mit einem neuen Nebenwirkungsprofil verbunden ist.</p>	<p><i>PFS</i></p> <p>Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.</p> <p>Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Empfehlungen von Fachexperten</u></p> <p>Neben den zitierten Leitlinien äußern sich ebenfalls Fachexperten zu der Patientenrelevanz von Endpunkten in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p> <p>Anderson et al. [7] formulieren zum Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival – OS): <i>„Nevertheless, there are significant barriers to using OS as an end point in MM [Multiple Myeloma], including confounding subsequent therapy and the long duration of follow-up necessary to observe the end point.“</i> (S. 235) Für die Population der rezidivierten, refraktären Patienten wird ausgeführt: <i>„End points should include OR [overall response] (CR [complete response] plus PR [partial response] plus MR [minor response], versus stable disease), but duration of benefit, as reflected by duration of response, PFS [progression free survival] and OS, is vital.“</i> (S. 236)</p> <p>Rajkumar et al. [8] fordern für Studien der Phase 3 folgende Endpunkte zu erfassen: <i>„Regardless of the primary endpoint studies, all phase 3 studies should report overall survival, TTP (time to progression), PFS, duration of response (DOR), and if possible, time to next treatment (TNT), 5-year overall survival rate, and 10-year overall survival rate.“</i></p> <p>Die Aussagen zeigen, dass das progressionsfreie Überleben in der Indikation des Multiplen Myeloms zum einen aufgrund der bedeutenden therapeutischen Implikationen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Zum anderen auch, dass PFS und OS gleichermaßen in klinischen Studien erhoben und zur Beurteilung des Arzneimittels herangezogen werden sollten.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Patientenrelevanz des PFS in anderen Nutzenbewertungsverfahren</u></p> <p>In den bisher abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im Multiplen Myelom (D-077, D-193, D-194, D-203) wird PFS nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In der ersten Bewertung von Pomalidomid (D-077) wird dies z.B. damit begründet, dass die „Morbiditätskomponenten des PFS [...] Surrogatendpunkte darstellen“ [9] (S.5), die nicht ausreichend validiert sind.</p> <p>In der aktuellsten Bewertung zu Carfilzomib (D-203) wird darauf verwiesen, dass die Krankheitsprogression „nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren“ erhoben wird [10] (S.4.).</p> <p>In den Tragenden Gründen der jeweiligen Beschlüsse ist hingegen jeweils festgehalten, dass innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bzgl. der Patientenrelevanz von PFS existieren (z.B.[10] S.4).</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Diese Zusammenstellung zeigt, dass nicht nur nach Leitlinien [1-6] das ereignisfreie Überleben und die Krankheitsprogression (bzw. deren Abwesenheit) patientenrelevant sind. Diese Einschätzung wird auch von Fachexperten [7, 8] geteilt. PFS stellt in der Indikation Multiples Myelom somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Es wäre sachgerecht, wenn der G-BA die unterschiedliche Auffassung innerhalb des Unterausschusses zu PFS transparent machen würde. Neu vorgebrachte Evidenz aus dem Indikationsgebiet sollte dabei in Betracht gezogen und diskutiert werden.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkungen zur Bewertung der Lebensqualität</b></p> <p><b>Ausgangssituation</b></p> <p>In den beiden der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien (GEN501 und SIRIUS) wurden keine Daten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder anderer patientenberichteter Endpunkte (wie z.B. Symptomfragebögen) erhoben.</p> <p><b>Bewertung von BMS</b></p> <p>Die Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Gleiches gilt für die therapeutische Veränderung krankheitsbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie. Beide Aspekte sollten in klinischen Studien mittels validierter Instrumente berücksichtigt werden.</p> <p>Gerade im Multiplen Myelom gibt es validierte und üblicherweise eingesetzte Instrumente, die krankheitsspezifisch die Lebensqualität sowie Symptome des Multiplen Myeloms erfassen. Der EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-MY20 können dabei als Standardinstrumente angesehen werden.</p> <p>Im Zusammenhang mit der hier vorliegenden einarmigen Phase II Studie stellt sich die Frage, in wie weit Lebensqualitäts- und Symptomfragebogen in einem nicht-vergleichenden Setting sinnvoll eingesetzt hätten werden können.</p> <p>Die der EMA innerhalb des „<i>conditional approvals</i>“ verpflichtend vorzulegenden Studiendaten von MMY3003 und MMY3004 umfassen als Endpunkt auch die Lebensqualität, so dass Ergebnisse zu Daratumumab in naher Zukunft vorliegen sollten.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zu Endpunkten der Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie SIRIUS nicht erhoben.</p> <p><u>Zur Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Auswertung der zulassungsbegründenden Studie SIRIUS. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, in welcher Daratumumab als Mono-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapie untersucht wurde. Für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Daratumumab in der Monotherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet.</p> <p>Im Rahmen der erteilten ‚Bedingten Zulassung‘ (Conditional Marketing Authorization) für Daratumumab wurde von der zuständigen European Medicines Agency die Auflage zur Vorlage von Ergebnissen aus zwei laufenden Phase-III-Studien (Ergebnisse der Studie CASTOR/MMY3004 zum 31.12.2016 und Ergebnisse der Studie POLLUX/MMY3003 zum 30.09.2017) zu Daratumumab in Kombinationstherapie erteilt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation von Daratumumab als Monotherapie erscheinen diese Daten als nicht geeignet. Der G-BA hält es zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und zur abschließenden Bewertung für erforderlich, weitergehende, kontrollierte Studienergebnisse zu Daratumumab in der Monotherapie vorgelegt zu bekommen.</p> <p>Daher ist die Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten gerechtfertigt.</p> <p>Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.11.2019 wird als angemessen erachtet.</p>
<p><b>Anmerkung zur Abgrenzung der Zielpopulation</b></p> <p><b>Ausgangssituation</b></p> <p>Das IQWiG hat die Ableitung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Hersteller bewertet. Dabei wird folgendes festgestellt (S. 8): „Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als Unter-</p>	<p><u>Zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Ziel-</p>



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schätzung mit großer Unsicherheit anzusehen.“</p> <p><b>Position von BMS</b></p> <p>Bis September 2016 befinden oder befanden sich vier Produkte, die für die Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms zugelassen sind, in der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Während Elotuzumab und Carfilzomib bereits nach einer Vorbehandlung indiziert ist, müssen bei Panobinostat und Pomalidomid zwei Vorbehandlungen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien durchgeführt worden sein. Gemäß der unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete weichen die Zielpopulationen voneinander ab. Trotzdem sollten die Grundgesamtheit der am Multiplen Myelom erkrankten Personen und die Anzahl von Patienten in den Behandlungslinien konsistent abgeleitet sein. Als pharmazeutisches Unternehmen, das ebenfalls in dem Indikationsgebiet tätig ist, möchten wir gerne anregen, dass das IQWiG die Ableitung der jeweiligen Zielpopulation ausführlicher kommentiert und darstellt. Beispielsweise wäre eine vergleichende Analyse der eingereichten Ableitungen wünschenswert. Die Benennung der herangezogenen Quellen und Kalkulationsschritte würde bei weiteren Nutzenbewertungen zur Vereinheitlichung der Patientenpopulationen im Multiplen Myelom beitragen.</p> <p>Darauf aufbauend fänden wir es hilfreich, wenn in den Beschlüssen des G-BA eine Dokumentation veröffentlicht würde, welche Referenzen und Berechnungsschritte letztlich zu der publizierten Zielpopulation geführt haben, um so konsistente Ableitung von Patientenpopulationen für Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten. Dies würde es den Herstellern auch erlauben, Herleitungen von Zielpopulationen in zukünftige frühe Nutzenbewertungen zu übernehmen.</p>	<p>population in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Bei den Bewertungen von Panobinostat und Pomalidomid in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet wird die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.</p> <p>Der G-BA folgt im Beschluss der Einschätzung des IQWiG, dass es sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen auch aufgrund der größeren Anzahl der für die Behandlung mit Daratumumab in Frage kommenden Patienten um eine Unterschätzung handelt, da neben Bortezomib und Lenalidomid auch die Vorbehandlung mit weiteren Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren zu berücksichtigen ist.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Alberta Provincial Hematology Tumour Team (2015): Multiple Myeloma. Version Date: February, 2015 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>.
2. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chandler J (2016): Multiple Myeloma. Version 3.2016 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
3. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. (2014): Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: [http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA\\_GUIDELINE\\_Feb\\_2014\\_for\\_BCSH.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf).
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2013): Multiples Myelom. Leitlinie. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html>.
5. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. (2013): Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO; 24 Suppl 6:vi133-7.
6. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, et al. (2009): International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Leukemia; 23(10):1716-30.
7. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P (2008): Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia; 22(2):231-9.
8. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. (2011): Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood; 117(18):4691-5.
9. G-BA (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_2013-09-01-D-075\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib [Zugriff: 16.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf).

## 5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2016 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab ist als Monotherapie zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis von zwei einarmigen Studien, SIRIUS und GEN501, durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien werden deskriptiv hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Aufgrund der fehlenden Kontrollarme können nach Auffassung des G-BA die Wirksamkeit sowie die Sicherheit nicht abschließend bewertet werden.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Keine Berücksichtigung bzw. Darstellung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“</b></p> <p>Die Geschäftsstelle des G-BA schließt den Endpunkt „Progressi-</p>	<p><i>PFS</i></p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>onsfreies Überleben (PFS)“ aus der Nutzenbewertung aus und begründet dies mit der fehlenden Patientenrelevanz des Endpunkts. Die entsprechenden Ergebnisse werden im Bericht auch nicht ergänzend dargestellt.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sinnvoll und auch nicht nachvollziehbar, da aus der Spruchpraxis des G-BA bekannt ist, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA existieren. Der Endpunkt sollte also in der Nutzenbewertung zumindest ergänzend dargestellt und diskutiert werden, da diese Ergebnisse bei einigen Mitgliedern des G-BA als relevant erachtet werden. Anzumerken ist zudem, dass dieses Vorgehen teilweise inkonsistent zu zurückliegenden Nutzenbewertungen ist, in denen der Endpunkt nicht ausgeschlossen bzw. ergänzend dargestellt wurde.</p>	<p>Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.</p> <p>Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p><b>Indirekte Vergleiche</b></p> <p>Der Hersteller führt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich von Daratumumab gegenüber Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexametason für die Endpunkte Gesamtüberleben bzw. Sicherheit und Verträglichkeit durch. Der G-BA beschreibt in der Nutzenbewertung nach eigenen Aussagen „auf-</p>	<p>Da es sich bei den Interventionsstudien zu Daratumumab um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.</p> <p>Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen:</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der zulassungsbegründenden Studie</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grund von Zweifeln an der Angemessenheit der Auswertungen“ die Methodik und Ergebnisse dieser Vergleiche „nur ergänzend“ und bewertet die Ergebnissicherheit unter Berücksichtigung mehrerer Aspekte, wie der Qualität der Datengrundlage (Literaturrecherche), der statistischen Methodik inkl. Matching-Verfahren sowie der Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>In seiner abschließenden Bewertung kommt die Geschäftsstelle des G-BA zum Schluss, dass insgesamt die fehlende Kontrollgruppe in den Daratumumabstudien die größte Limitation für die indirekten Vergleiche darstellen würde, da dadurch adjustierte Vergleiche von Effektschätzern auf Basis von randomisierten Vergleichen unmöglich seien. Des Weiteren würden die durchgeführten Vergleiche basierend auf einer Adjustierung für prognostische Faktoren einzelner Studienarme (matching-adjustierten indirekter Vergleich [MAIC]), die mögliche <b>Verzerrung</b> aufgrund einer fehlenden Randomisierung <b>nur bedingt ausgleichen</b> können. Nach Einschätzung des G-BA müsse hier demnach von einer <b>hohen Ergebnisunsicherheit</b> ausgegangen werden. <b>Das Ausmaß der Effekte</b> liege zudem nicht in einer <b>Größenordnung</b>, die ein hohes Verzerrungspotenzial unwahrscheinlich erscheinen ließe.</p> <p>Nach Auffassung des vfa muss die – wie hier attestierte – „geringe Ergebnissicherheit“ hinterfragt werden, insbesondere die Behauptung der Geschäftsstelle, dass das Ausmaß der Effekte in einer Größenordnung liegen würde, die allein durch Verzerrung erklärt werden könne. So liegt bei unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, der Effekt im Bereich eines dramatischen</p>	<p>wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und unerwünschte Ereignisse vorgelegt. Zusätzlich erfolgte ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) der Therapie mit Daratumumab und der Kombinationstherapie mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der Endpunktkategorie Mortalität. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit und stellen in der Regel keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Die vorliegenden indirekten Vergleiche konnten aufgrund von Limitationen in der zugrundeliegenden Methodik nicht herangezogen werden. So stellte die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Recherche nicht hinreichend sicher, dass alle relevanten Studien identifiziert wurden, da eine bezüglich der möglichen Wirkstoffe eingeschränkte Recherchestrategie angewendet wurde. Weiterhin bestanden relevante Unterschiede der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen insbesondere bezüglich ECOG-Status, Myelomtyp, Anzahl der Knochenläsionen, Art und Anzahl bisheriger Therapielinien und Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Für den MAIC fiel insbesondere der Unterschied bezüglich der Art der Vortherapien ins Gewicht, da für die beim indirekten Vergleich herangezogene Studie NIMBUS abweichend von der Studie SIRIUS, in der 63 % der Patienten auf Pomalidomid refraktär waren, eine Vortherapie mit Pomalidomid ausgeschlossen war. Dadurch entfielen bei der Studie SIRIUS die Daten von 67 Patienten. Zu den Eigenschaften dieser Teilpopulation lagen keine ausreichenden Informationen vor. Darüber hinaus lagen keine detaillierten Informationen darüber vor, ob die Vergleichbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“ untersucht wurde. Für einen geeigneten indirekten Vergleich sind dabei neben der Vergleichbarkeit der Definition des untersuchten Endpunktes sowohl die Erhebungszeitpunkte und die Be-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekts, der nahe einer Verzehnfachung des Risikos liegt (RR [95% KI]: 0,14 [0,04 bis 0,44]). Als dramatischer Effekt kann angesehen werden, wenn dieser nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist [1]. Aus Simulationsstudien haben Glasziou et al. [1] Empfehlung abgeleitet, wonach ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 (1/5 bis 1/10) nicht mehr plausibel allein durch Verzerrungs- bzw. Störgrößenaspekte erklärt werden kann. In einem solchen Fall wären auch Ergebnisse nicht-randomisierter Vergleiche bzw. nicht-adjustierter indirekter Vergleiche hinreichend aussagekräftig, um Ergebnisse zum Zusatznutzen zu liefern [2].</p> <p>Da Vorteile im Bereich dramatischer Effekte vorliegen, ist aus Sicht des vfa unklar, warum die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden. Es hätte mindestens einer Gegenüberstellung der Ergebnisse in den entsprechenden Ergebnistabellen bedurft sowie der dazugehörigen Effektschätzer, um die Größe des Effekts auf einen Blick bewerten zu können, und entscheiden zu können, ob damit die Bedingungen erfüllt sind, die Ergebnisse bei der Zusatznutzenbewertung berücksichtigen zu können.</p> <p>Nach Auffassung des vfa hätten daher diese Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht nur ergänzend im Text dargestellt, sondern in den dazugehörigen Tabellen aufgelistet werden müssen. Zudem hätten die Ergebnisse mit dramatischen Effekten bei der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden müssen.</p>	<p>handlung (mit Ausnahme der zu untersuchenden Intervention) als auch die statistischen Methoden zur Analyse des Endpunktes zu prüfen. Somit war eine abschließende Überprüfung des MAIC nicht möglich.</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten indirekten Vergleiche ist weiterhin kritisch anzumerken, dass zur Studie NIMBUS in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse nur aggregierte Daten und in der Endpunktkategorie Mortalität aus Publikationen rekonstruierte patientenindividuelle Daten für die Vergleiche zur Verfügung standen.</p> <p>Aufgrund der genannten methodischen Limitationen sowie der Tatsache, dass das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung lag, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, erachtet der G-BA die vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden nur Ergebnisse zu Endpunkten vorgelegt, deren Patientenrelevanz unklar ist; in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Mangels direkt vergleichender Studiendaten oder valider indirekter Vergleiche ist der Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie anhand der vorliegenden, nicht kontrollierten Daten derzeit nicht abschließend beurteilbar. Dies deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften.</p>



## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

[1] Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

[2] IQWiG: Allgemeine Methoden 4.2

## 5.8 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 26, Tab. 7</p> <p>Z. 11- 14</p> <p>Z. 15- 24</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Der primäre Endpunkt Gesamtansprechen wird hinsichtlich seiner Validität und Patientenrelevanz vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt bewertet:</p> <p><i>„<u>Validität</u>: Keiner der hier erhobenen Endpunkte gilt als etablierter Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte beim Multiplen Myelom. Vom pU sind keine Quellen angegeben, die die kausale Verbindung der hier erhobenen Endpunkte mit einem klinischen oder patientenrelevanten Symptom aktuell belegen.“</i></p> <p><i>„<u>Patientenrelevanz</u>: Bis auf die Weichteilmanifestationen sind die einzelnen Endpunkte biochemisch bestimmte Laborparameter. Ob die Erfassung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen Symptomen erfolgt, ist unklar (siehe oben). Die einzelnen Endpunkte zur Bestimmung des Gesamtansprechens werden entsprechend Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen. Da Gesamtansprechen der primäre Endpunkt der SIRIUS-Studie ist, werden Ergebnisse dazu im Abschnitt 2.6.4 ergänzend dargestellt, aber nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.“</i></p> <p>Zur Validität und Patientenrelevanz des Therapieansprechens</p>	<p><i>Ansprechen</i></p> <p>Als „Gesamtansprechrage“ (ORR) war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine vollständige Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) nach IMWG-Kriterien erreicht werden konnte. Beim ORR handelt sich um einen kombinierten Endpunkt. Die einzelnen Komponenten wurden bis auf die Weichteilmanifestationen mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert. Anhand der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers blieb unklar, ob die Erhebung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen geschah. Die Erfassung der ORR erfolgte folglich nicht symptombezogen. Daher wird dieser Endpunkt allein als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p> <p>Das Ansprechen auf eine Behandlung ist ein wesentliches Kriterium für die Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs. Die für das Multiple Myelom charakteristische Bildung abnormaler monoklonaler Proteine (M-Proteine) kann durch den Arzt mit Hilfe von laborchemischen Untersuchungen sehr schnell unverzerrte Informationen über das beim Patienten vorliegende Ausmaß der Tumormasse liefern.</p> <p>Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [1, 2], die im Rahmen der klinischen Beurteilung des Multiplen Myeloms den weltweit etablierten Standard darstellen.</p> <p>Die Tiefe und Dauer des Ansprechens sind ebenso entscheidend für die Prognose eines Patienten wie die Art der vorangegangenen Therapie, die körperliche Konstitution und Begleiterkrankungen des Patienten oder aufgetretene Nebenwirkungen, die der Patient darauf entwickelte [3]. Den Zusammenhang zwischen einem tieferen Ansprechen auf die gewählte Therapie und einem besseren Überleben des Patienten verdeutlichte die Phase 3 Studie APEX, in welcher der intravenös applizierte Proteasom-Inhibitor Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason verglichen wurde. Unter Bortezomib wurde für Patienten mit einer Vortherapie (N=128) bzw. mehr als einer Vortherapie (N=187) eine Gesamtansprechrate von 52 % und 43 % ermittelt, jedoch waren die Anteile der Patienten in kompletter</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission (CR) mit jeweils 6 % dabei sehr gering [4]. Eine explorative Analyse des Bortezomib-Arms (N=315) zeigte, dass Patienten mit CR auch einen signifikant längeren medianen behandlungsfreien Zeitraum aufwiesen (21,4 Monate), verglichen mit Patienten, die ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR, 6,9 Monate, p=0,007) oder ein partielles Ansprechen (PR, 6,4 Monate, p=0,002) erreichten. Auch die mediane Zeit bis zum Beginn einer Alternativtherapie war bei Patienten mit CR (27,1 Monate) gegenüber denen mit VGPR (13,6 Monate, p=0,007) oder PR (14 Monate, p=0,002) signifikant verlängert [5]. Wird hingegen ein fehlendes oder ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erkannt, kann frühzeitig auf eine alternative Therapiestrategie gewechselt werden.</p> <p>Damit ist das Ansprechen, die Tiefe des Ansprechens bzw. der Verlust (bzw. die Zeit bis zum Verlust) des Ansprechens auch für den Patienten direkt relevant, da sich das Fortschreiten dieser lebensbedrohenden Krankheit für den Patienten offenbart und dieser sich damit psychisch und hinsichtlich der Therapieoptionen sowie der weiteren persönlichen Lebenszeiterwartung auseinandersetzen muss.</p> <p>Neben diesem patientenzentrierten Aspekt basiert auch die formal laut Fachinformation erforderliche Beurteilung, ob eine „rezidierte und refraktäre“ Erkrankung vorliegt, auf der Beurteilung der Ansprechrate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein refraktäres Multiples Myelom liegt vor, wenn kein Thera-</li> </ul>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pieansprechen auf die Primärtherapie oder eine Salvage-Therapie festgestellt werden kann, oder wenn innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie eine progressive Erkrankung (PD) eintritt. Eine primär refraktäre Erkrankung liegt vor, wenn ein Patient auf keine bisherige Therapie wenigstens ein minimales Ansprechen zeigte [2].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das rezidierte Myelom ist definiert als die bereits vorbehandelte Erkrankung, die progressiv fortschreitet und die Initiierung einer Salvage-Therapie erfordert, aber nicht die Kriterien einer primär refraktären Erkrankung erfüllt. Dabei wird unterschieden, ob der Krankheitsprogress mittels laborchemischer Untersuchungen ermittelt wurde, aber Symptome zu diesem Zeitpunkt noch nicht (wieder) aufgetreten sind (PD), oder ob der Patient bereits wieder CRAB Merkmale aufweist (klinisches Rezidiv) [2].</li> </ul> <p>Im Rahmen der Zulassungsentscheidung von Daratumumab kam der Beurteilung des Ansprechens ein besonderes Gewicht bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit zuteil, wie aus dem European Public Assessment Report (EPAR) hervorgeht:</p> <p><i>“At 16 mg/kg, daratumumab, the response was rapid and durable, a total of 31 patients achieved response of PR or better based on IRC assessment; the ORR was 29% (95% CI: 21%, 39%). The responses were rapid with a median time to response of 1 month and the median duration of response was 7.4 months. The ORR was consistent across different clinically relevant subgroups, including</i></p>	



Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>those refractory to newer drugs, such as pomalidomide or carfilzomib. The ORRs of daratumumab in these populations (28% to 33%) were similar to the overall population (29% to 36%).” [6].</i></p> <p><i>“This depth of response, a combined VGPR or better rate of 11% is high for a single-agent therapy, when compared with other recently approved therapies, especially given the refractoriness of the study population.” [6]</i></p> <p>Für die Europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) waren die klinischen Effekte von Daratumumab auf das Ansprechen mit allen seinen dargestellten Kategorien neben den Effekten auf das Gesamtüberleben ausschlaggebend für die positive Bewertung der Wirksamkeit. Bleibt dieser Endpunkt unberücksichtigt, werden die Wirksamkeitsergebnisse des Produkts unter Nichtberücksichtigung der Zulassungsentscheidung beschnitten.</p> <p>Die Beurteilung des Therapieansprechens – nicht nur des Gesamtansprechens, sondern auch der verschiedenen Operationalisierungen wie Tiefe und der Dauer des Ansprechens – ist in der Gesamtschau für die optimale Therapie des Patienten in höchstem Maße entscheidungsrelevant und sollte vor dem Hintergrund der klinisch validen Operationalisierung gemäß der international etablierten IMWG-Kriterien auch als patientenrelevant bewertet werden.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Therapieansprechen im allgemeinen (Gesamtansprechen), die Zeit bis zum Ansprechen/besten Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens sollten vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V Berücksichtigung finden.</p>	
S. 23 Tab. 5	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stuft das progressionsfreie Überleben als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) nicht, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p> <p>Zur Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens bzw. bzgl. der Operationalisierung des Krankheitsprogresses nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p> <p>Die Feststellung eines Krankheitsprogresses anhand laborchemischer Untersuchungen des M-Protein-Spiegels ist ein wesentlicher Bestandteil der Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Die für das Multiple Myelom charakteristische Bildung abnormaler monoklonaler Proteine (M-Proteine) kann durch den Arzt anhand labor-</p>	<p><i>PFS</i></p> <p>Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.</p> <p>Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisie-</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chemischer Untersuchungen sehr schnell erkannt werden und erlaubt eine unverzerrte Quantifizierung der beim Patienten vorliegenden Tumorlast.</p> <p>In der Rezidivsituation wird seitens der IMWG eine Therapie empfohlen, sobald entweder ein symptomatisches Rezidiv eintritt, ein rapider Anstieg des M-Proteins festgestellt wird oder eine extramedulläre Erkrankung nachgewiesen wird [3]. Demnach bringt die Feststellung einer schnell fortschreitenden Erkrankung den Patienten regelhaft in die nächste Therapielinie, was die Applikation weiterer antineoplastisch wirksamer und somit auch toxischer Wirksubstanzen mit sich bringen kann. Diese haben wiederum oft Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten weiter negativ beeinträchtigen und unter Umständen auch die Prognose des Patienten weiter verschlechtern, so dass Endpunkte, die über den Zeitpunkt des Progresses hinaus erhoben werden, durch andere Faktoren als die eigentliche Studienmedikation verzerrt sind. Darüber hinaus ist der Progress der Erkrankung für den Patienten mit einer unmittelbar fühlbaren Verschlechterung der Krankheitslast assoziiert. Somit wird dieser Parameter als direkt patientenrelevant mit Bezug auf die Morbidität bewertet.</p> <p>Eine aktuelle Meta-Analyse von 153 klinischen Studien mit insgesamt 230 Studienarmen und einer medianen Studiendauer von 3,8 Jahren, die Studienergebnisse von 22.696 Patienten einschloss, belegte die Validität des Progressionsfreien Überlebens als Surro-</p>	<p>rung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gatendpunkt für das Gesamtüberleben im Multiplen Myelom: Die Arbeitsgruppe um Felix et al. zeigte, dass das PFS bei Patienten mit einem Multiplen Myelom mit dem Gesamtüberleben signifikant korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75; <math>p &lt; 0,0001</math>) [7]. Die Autoren beschreiben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von zweieinhalb Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat. Diese Studie ist sehr umfassend angelegt und für den Alltag repräsentativ, gerade da sie ein breites Spektrum der Patienten mit einem Multiplen Myelom berücksichtigte.</p> <p>Bleibt dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung unberücksichtigt, werden patientenrelevante Wirksamkeitsergebnisse des Produkts vernachlässigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>PFS sollte als patientenrelevanter Endpunkte in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms vom G-BA im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V Berücksichtigung finden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**: p. 1467-73.
2. Rajkumar, S.V., et al., *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood, 2011. **117**: p. 4691-5.
3. Laubach, J., et al., *Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group*. Leukemia, 2015.
4. Janssen-Cilag International, N.V. *Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand Januar 2016)*. 2016; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008387>.
5. Niesvizky, R., et al., *The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma*. Br J Haematol, 2008. **143**: p. 46-53.
6. European Medicines Agency. *Assessment report Darzalex International non-proprietary name: daratumumab Procedure No. EMEA/H/C/004077/0000. 1 April 2016 EMA/278085/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2016.
7. Felix, J., et al., *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 122.

## 5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab (Darzalex®) bei Patienten mit rezidiertem Multiplem Myelom ist ein weiteres Verfahren bei dieser morbiditätsträchtigen, bei den meisten Patienten nicht heilbaren hämatologischen Neoplasie. Daratumumab ist zugelassen für Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität gegenüber Proteasom-Inhibitoren und gegenüber immunmodulatorischen Substanzen. Daratumumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen erheblichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA schlussfolgert, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab nicht abschließend bewertet werden können. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Daratumumab-Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom führt bei 30% der Patienten zu einer mindestens partiellen Remission.</li> <li>• Das mittlere progressionsfreie Überleben liegt bei 4 Monaten.</li> <li>• Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 betreffen vor allem das Blutbild. Die Interferenz von CD38 mit der Blutgruppenbestimmung kann zur Verzögerung von Erythrozytentransfusionen führen.</li> </ul> <p>Die Anti-CD38-Therapie mit Daratumumab ist ein vielversprechendes neues Konzept. Mangels direkt vergleichender Studiendaten ist der Zusatznutzen der Monotherapie nicht zuverlässig beurteilbar. Langfristig wird Daratumumab voraussichtlich in Kombinationstherapien mit Dexamethason plus Proteasom-Inhibitoren und/oder Immunmodulatoren eingesetzt. Die Ergebnisse von CASTOR, der ersten großen Phase-III-Studie zum Vergleich von Bortezomib/Dexamethason/Daratumumab vs Bortezomib/Dexamethason, wurden bereits in einem Peer-Review-Journal publiziert. Die ersten Daten von POLLUX zum Vergleich von Lenalidomid/Dexamethason/Daratumumab vs Lenalidomid/Dexamethason liegen in Abstract-Form vor.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte,</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].</p> <p>Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine Transplantation allogener Stammzellen oder die Kombinationen neuer Substanzen mit Hochdosistherapie, gefolgt von autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, erreicht.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. In den letzten 3 Jahren hat die EMA 5 weitere zielgerichtete Substanzen zugelassen: Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat und Pomalidomid. Darüber hinaus hat das CHMP am 15. September 2016 eine ‚positive opinion‘ zu Ixazomib abgegeben.</p> <p>Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse von Studien zu Daratumumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	



Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom</b>								
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	
San Miguel, 2013 [3]	MM-03	Dexamethason	Pomalidomid, Dexamethason	455	10 vs 31 <sup>6</sup> p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	8,1 vs 12,1 0,74 p = 0,028	
Richardson, 2015 [4]	PANORAMA1	Bortezomib, Dexamethason	Bortezomib, Dexamethason, Panobinostat	147	34,5 vs 58,9 p = 0,017	4,7 vs 12,5 0,47 p = 0,0003	19,5 vs 24,5 n. s.	
Lokhorst, 2015 [5], Dossier	GEN501		Daratumumab	42	35,8	4,0	18,6	
Lonial, 2016 [6], Dossier	SIRIUS		Daratumumab	106	29,4	4,0	n. e. <sup>7</sup>	
Palumbo, 2016 [7]	CASTOR	Bortezomib, Dexamethason	Bortezomib, Dexamethason, Daratumumab	498	62,9 vs 83,2 p < 0,0001	7,2 vs n.e. 0,39 <sup>6</sup> p < 0,0001	n. s. <sup>8</sup>	
Dimopoulos, 2016 [8]	POLLUX	Lenalidomid, Dexamethason	Lenalidomid, Dexamethason, Daratumumab	569	76 vs 93	13,5 vs 18,4 0,37		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					p < 0,0001	p < 0,0001	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PR – partielle Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle</b>, <b>Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> n. e. – nicht erreicht;</p> <p>Daratumumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen CD38. CD38 ist allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. CD38 ist auch ein diagnostischer Marker in der immunphänotypischen Differenzialdiagnostik hämatologischer Neoplasien. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine immunmodulatorische Funktion von CD38 durch Depletion CD38 exprimierender B- und T-Zellen. Aufgrund der Daten der GEN501- und der SIRIUS-Studie wurde Daratumumab im November 2015 von der FDA in der Kombinationstherapie und im Mai 2016 für die Monotherapie zugelassen.</p>							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat wegen des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als Vergleich geeignet sind Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason oder Pomalidomid/Dexamethason. Beide Vergleichstherapien sind zugelassen bei Patienten nach Vortherapie mit Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren.</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind GEN501 und SIRIUS, zwei Phase I/II-Studien insgesamt 148 Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplem Myelom. Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p>	<p>Aufgrund der beschriebenen Diskrepanz zwischen der Studienpopulation von GEN501 und der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung sowie unterschiedlicher Eigenschaften der Studienpopulationen von GEN501 und SIRIUS (Bewertung nach PICOS-Schema) kann die Studie GEN501 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die zusammengefasste, mittlere Überlebenszeit der beiden Zulassungsstudien lag bei 20,1 Monaten. Das ist deutlich länger als in der Zulassungsstudie zu Pomalidomid [3], kürzer als bei Panobinostat [4].</p> <p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das zusammengefasste, mittlere, progressionsfreie Überleben (PFÜ) lag bei 4,0 Monaten. Der klinisch relevante Parameter der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist im Dossier leider nicht dargestellt.</p> <p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die objektive Ansprechrate lag bei 30%, vergleichbar mit den Ansprechra-</p>	<p><u>Zu den Ergebnissen der Studie SIRIUS:</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Studie SIRIUS wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (Januar 2015), zum zweiten Datenschnitt (Juni 2015) und zum dritten Datenschnitt (Dezember 2015) vorgelegt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (2. Datenschnitt) lag bei 17,5 Monaten [95% KI: 13,7 – n.e.<sup>8</sup>].</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter sowie ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, welche als nicht geeignet zum Nachweis eines Zusatznutzens anzusehen waren.</p> <p>Daher lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.</p> <p><u>Morbidität</u></p>

<sup>8</sup> nicht erreicht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten von Pomalidomid/Dexamethason.</p> <p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in den beiden Zulassungsstudien nicht erhoben.</p> <p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 54,7%. Bei 4,1% führten die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, bei 2% zum Tod. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Daratumumab auftraten, waren Neutropenie (17,6%), Thrombozytopenie (14,2%), Anämie (10,1%) und Infektionen (9,5%).</p> <p>Eine unerwartete Nebenwirkung von Daratumumab trat bei transfusionsbedürftigen Patienten auf. Daratumumab interferiert mit CD38 auf der Oberfläche von Erythrozyten-Reagenzien, die in den Blutbank zur Bestimmung der Blutgruppe benötigt werden. Das kann zu einer Verzögerung von Transfusion führen. Inzwischen wurden verschiedene Methoden zur Umgehung dieses Problems entwickelt [9].</p>	<p><i>Ansprechen</i></p> <p>Als „Gesamtansprechrte“ (ORR) war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine vollständige Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) nach IMWG-Kriterien erreicht werden konnte. Beim ORR handelt sich um einen kombinierten Endpunkt. Die einzelnen Komponenten wurden bis auf die Weichteilmanifestationen mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert. Anhand der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers blieb unklar, ob die Erhebung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen geschah. Die Erfassung der ORR erfolgte folglich nicht symptombezogen. Daher wird dieser Endpunkt allein als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p><i>PFS</i></p> <p>Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.</p> <p>Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zu Endpunkten der Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie SIRIUS nicht erhoben.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse auf. Es wurden weiterhin unerwünschte Ereignisse des Schweregrades nach CTCAE von <math>\geq 3</math> beobachtet sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zum Tod führten. Zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, der wie unter dem Endpunkt Gesamtüberleben beschrieben als nicht valide anzusehen ist. Daher lassen die vorgelegten Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine quantitative Beurteilung der Effekte zu.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Daratumumab ist der erste Anti-CD38 Antikörper. Die Daratumumab-Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom führt bei 30% der Patienten zu einer mindestens partiellen Remission und einem mittleren, progressionsfreiem Überleben von 4 Monaten. Damit sind die Zulassungsstudien als Proof-of-Principle geeignet. Gleichzeitig erreichen die vor allem hämatologischen Nebenwirkungen zwar den Grad 3/4, führten aber selten zum Therapieabbruch.</p> <p>Für die zuverlässige Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab sind randomisierte Phase-III-Studien erforderlich. Die langfristige Positionierung von Daratumumab in der Differenzialtherapie des Multiplen Myeloms liegt voraussichtlich in der Kombinationstherapie mit Dexamethason plus Proteasom-Inhibitoren und/oder Immunmodulatoren.</p> <p>Die Ergebnisse von CASTOR, der ersten großen Phase-III-Studie zum Vergleich von Bortezomib/Dexamethason/Daratumumab vs Borte-</p>	<p>Mangels direkt vergleichender Studiendaten oder valider indirekter Vergleiche ist der Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie anhand der vorliegenden, nicht kontrollierten Daten derzeit nicht abschließend beurteilbar. Dies deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> <p><u>Zur Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Im Rahmen der erteilten ‚Bedingten Zulassung‘ (Conditional Marketing Authorization) für Daratumumab wurde von der zuständigen European Medicines Agency die Auflage zur Vorlage von Ergebnis-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zomib/Dexamethason wurden bereits publiziert [].	<p>sen aus zwei laufenden Phase-III-Studien (Ergebnisse der Studie CASTOR/MMY3004 zum 31.12.2016 und Ergebnisse der Studie POLLUX/MMY3003 zum 30.09.2017) zu Daratumumab in Kombinationstherapie erteilt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation von Daratumumab als Monotherapie erscheinen diese Daten als nicht geeignet. Der G-BA hält es zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und zur abschließenden Bewertung für erforderlich, weitergehende, kontrollierte Studienergebnisse zu Daratumumab in der Monotherapie vorgelegt zu bekommen.</p> <p>Daher ist die Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten gerechtfertigt.</p> <p>Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.11.2019 wird als angemessen erachtet.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 1467-1473, 2006. DOI: [10.1038/sj.leu.2404284](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284)
3. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
4. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* Dec 2 Epub ahead of print. DOI: [blood-2015-09-665018](https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-665018)
5. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al.: Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:1207-1219, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1506348](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348)
6. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387:1551-1560, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
8. Dimopoulos M et al. MMY3003 (POLLUX). Presidential Symposium at the European Hematology Association (EHA) Annual Congress (Abstract LB2238), 2016.
9. Murphy MF, Dumont LJ, Greinacher A et al.: Interference of New Drugs with Compatibility Testing for Blood Transfusion. *N Engl J Med* 375:295-296, 2016. DOI: [10.1056/NEJMc1515969](https://doi.org/10.1056/NEJMc1515969)

### 5.10 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	<i>22. September 2016</i>
Stellungnahme zu	<i>Daratumumab / Darzalex®</i>
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Zeilen 14 - 26	<p>Anmerkung:</p> <p>„Klinischen Leitlinien zufolge [12] sollte die Behandlung einer aktiven (symptomatischen) Erkrankung erfolgen, wenn mindestens eines der sogenannten CRAB-Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsfolgen erfüllt ist: C – erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R – Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A – Blutarmut (anemia), B – Knochenbeteiligung (bone lesions). Durch die Behandlung kann eine Remission von unterschiedlich langer Dauer erreicht werden. Wird die Erkrankung erneut aktiv (Rezidiv), sollte wieder behandelt werden. Kann keine Remission erreicht werden, wird die Erkrankung als refraktär bezeichnet. In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens stehen in Deutschland Proteasominhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib), immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), Kortikosteroide, Alkylanzien, Histone-Deacetylase-Hemmer (Panobinostat), Hochdosischemotherapeutika und die autologe oder allogene Stammzelltransplantation für eine patientenindividuelle Therapieplanung zur Verfügung.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung im Sinne einer Ergänzung:</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich im Anwendungsgebiet zugelassene Hochdosischemotherapie sind</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doxorubicin, in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.</li><li>• Bendamustin, allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei fortgeschrittenem multiplem Myelom- Stadium II mit Progress oder Stadium III (nach Salmon und Durie) im Kombinationsprotokoll mit Prednison</li><li>• Carmustin, in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrinden-Hormon, besonders Prednison.</li><li>• Melphalan</li></ul> <p>Weiterhin Interferone, z.B. Intron-A als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.	

## D. Anlagen

### 6. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Daratumumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Oktober 2016  
von 13.00 Uhr bis 13.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda

Herr Dr. Rieth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Abraham

Frau Dr. Schreiner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Finkler

Frau Herzog

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann

Herr Dr. Kampfenkel

Frau Klesse

Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Albrecht

Frau Dr. Reinhard

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Pitura

Herr Ratsch

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner



Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss "Arzneimittel" des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stellungnahmeverfahren zu Darzalex, frühe Nutzenbewertung eines Orphans. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2016, die Ihnen gemeinhin bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hatten zum einen die Janssen-Cilag GmbH und zum anderen die DGHO, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Medac, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Takeda sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit kontrollieren, damit wir Sie auch alle ordnungsgemäß erfassen können. Für AMGEN sind Frau Lebioda und Herr Dr. Rieth da, für Bristol Herr Dr. Abraham und Frau Dr. Schreiner, für Celgene Frau Finkler und Frau Herzog, Herr Professor Wörmann für die DGHO, für Janssen ist Herr Dr. Fleischmann nicht da –, wohl aber Frau Erhardt, Herr Dr. Kampfenkel, Frau Klesse und Frau Löllgen-Waldheim. – Medac hat sich abgemeldet. Für Novartis Herr Dr. Albrecht und Frau Dr. Reinhard, dann Frau Pitura und Herr Ratsch von Takeda, Herr Professor Goldschmidt von der DGHO, Herr Rasch und Herr Werner für den vfa und Herr Dr. Kaskel von MSD. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir mit der Anhörung beginnen.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte immer Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und das Mikrofon benutzen.

Für uns ist heute vor allen Dingen mit Blick darauf, dass wir es mit einer bedingten Zulassung auf der Grundlage nicht kontrollierter Studien mit nur wenigen Patienten zu tun haben, ganz wichtig, wann die Daten der von der EMA geforderten kontrollierten Phase-III-Studie zur Bestätigung der vorläufigen Ergebnisse vorliegen. Dann sollten wir uns mit der Fragestellung, welchen Stellenwert die Monotherapie mit Darzalex hat, beschäftigen, dies vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass die laufende Phase-III-Studie nur die Kombinationstherapie untersucht. Insofern ist die Fragestellung: Was kommt aus den weiteren EMA-Daten heraus? Aber das sind nur einige Gedanken, die hier auf alle Fälle erörtert werden sollten. Es steht Ihnen frei, selbstverständlich allen Fragestellern, hier auch andere und weitere Punkte zu adressieren. – Ich möchte jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz einzuleiten. – Wer macht das? – Frau Erhardt, bitte schön.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Ich möchte in der Tat zum Einstieg einen kurzen Überblick geben, was aus unserer Sicht relevant ist. Bevor ich aber einsteige, erlaube ich mir, kurz vorzustellen, wer von Janssen-Cilag heute hier vertreten ist. Zum einen Noemi Löllgen, Mitarbeiterin im Bereich Marktzugang und aus produktstrategischer Sicht verantwortlich für das Dossier, Frau Klesse, Mitarbeiterin im Bereich Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung und aus methodischer Sicht verantwortlich für das Dossier und zum anderen Tobias Kampfenkel, Facharzt für Hämatologie und Onkologie mit umfassender klinischer Erfahrung auch in der Behandlung des multiplen Myeloms und aus medizinischer Sicht verantwortlich für das Dossier. Mein Name

ist Wilma Erhardt; ich leite bei Janssen den Bereich Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung.

Zur heutigen Anhörung stelle ich einleitend den Stellenwert von Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits eine Vorbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, dar. Dabei werde ich hoffentlich auch auf Ihre Punkte, Herr Hecken, eingehen.

Gestatten Sie mir zum Einstieg die eine oder andere Anmerkung zur Erkrankung. In der letzten Dekade hat sich die Gesamtprognose von Patienten mit multiplen Myelom erheblich verbessert. Maßgeblich haben hierzu neue Substanzklassen wie die Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren beigetragen. Jedoch tritt die Erkrankung auch nach einer erfolgreichen Behandlung fast unausweichlich erneut auf und wird zunehmend schwerer zu therapieren. Es bleibt eine tödliche hämatologische Krebserkrankung. Daratumumab wird bei Patienten mit multiplen Myelomen eingesetzt, die bereits mehrfach vortherapiert sind, die insbesondere schon eine Therapie mit den bekannten und im Umgang vertrauten Standardmedikamenten durchlaufen haben und nun einen Progress zeigen. Im Verlauf ist das multiple Myelom immer wieder rezidivierend, und nach jedem Rezidiv muss erneut eine Therapieentscheidung getroffen werden, um den Progress aufzuhalten. Insbesondere sind die bestehenden Substanzen auf Dauer nicht mehr so effektiv, und neue Wirkansätze sind erforderlich. Das Therapieziel für diese Patienten ist immer, ein langes Leben bei guter Verträglichkeit der Therapie und guter Lebensqualität zu erreichen.

Die etablierten Wirkprinzipien haben bereits therapeutische Anwendung gefunden, und die Erkrankung hat multiple Resistenzen erworben. Weiterhin sind die Patienten durch die lange Krankheit und die wiederholten Therapien schwer gezeichnet, und die Morbidität behindert den Einsatz von möglicherweise noch wirksamen Kombinationstherapien. Diese Situation ist für alle Betroffenen maximal unbefriedigend, und es besteht ein hoher Bedarf in genau dieser Patientenpopulation. Was deshalb besonders für diese Population notwendig ist, ist ein neuartiger Wirkansatz in der Myelomtherapie, der nicht nur zu einer wesentlichen Verbesserung der Prognose führt, sondern auch sehr gut verträglich ist und insbesondere nicht mit nebenwirkungsreichen Substanzen kombiniert werden muss.

Keine der bisher zugelassenen Therapieoptionen erfüllte diese Kriterien. Mit der europäischen Zulassung von Daratumumab am 20. Mai dieses Jahres steht diesen stark vorbehandelten und oftmals auch therapieresistenten Patienten nun eine neue gut verträgliche Therapieoption mit hoher Wirksamkeit zur Verfügung. Daten aus verschiedenen Registern zeigen, dass Patienten mit mehreren Vortherapien und Einschlusskriterien vergleichbar mit denen der zulassungsrelevanten Studien eine nur noch sehr kurze Überlebenszeit von gerade einmal acht Monaten haben. Daten aus kontrollierten Studien mit einem annähernd schwer behandelten Kollektiv erreichen eine mediane Überlebenszeit von etwa 13 Monaten.

Was kann nun Daratumumab darüber hinaus? Der gänzlich neue Wirkansatz von Daratumumab als Antikörpermonotherapie des multiplen Myeloms schafft es, diesen Patienten ein Überleben von 20 Monaten zu ermöglichen. Die Behandlung mit Daratumumab ermöglicht bei einigen Patienten sogar das vollständige Verschwinden der Myelomerkrankung bis unter die Nachweisgrenze. Es wurde also eine stringente komplette Remission erreicht. Dies ist einzigartig, besonders für eine Einzelsubstanz in diesem Anwendungsgebiet. Aufgrund der nicht vergleichenden Daratumumab-Studien haben wir auch einen Matching-adjustierten

indirekten Vergleich gegenüber Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason durchgeführt. Dies erlaubt einen Vergleich zur Quantifizierung des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Therapien. Dieses Vorgehen ist derzeit bei der gegebenen Studienlage die beste Möglichkeit für einen Vergleich. Bei der Therapie mit Daratumumab wird das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant um 44 Prozent gegenüber einer Therapie mit Pomalidomid gesenkt.

In den zur Zulassung eingereichten Phase-II-Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Jedoch hat Janssen ein Early-Access-Programm, die Phase-III-Studie MMY3010 initiiert, um Patienten Zugang zur Therapie mit Daratumumab zu ermöglichen. In dieser Studie wurden auch Sicherheits- und Lebensqualitätsdaten erhoben. Ergebnisse dieser Studie lagen bei Abgabe des Dossiers noch nicht vor. Wir haben jedoch daran gearbeitet, um die ersten Ergebnisdaten schnellstmöglich auszuwerten, und sie Ihnen nun in der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei diesen vielfach vorbehandelten und oftmals therapierefraktären Patienten in einem sehr fortgeschrittenen Erkrankungsstadium die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten bleibt. In Anbetracht der weit fortgeschrittenen Myelomkrankung ist eine Stabilisierung der Lebensqualität durch die Reduktion der Tumormasse, aber auch die exzellente Verträglichkeit als gezielte Einzeltherapie ein großer Erfolg mit sehr hohem Stellenwert für die Patienten.

Für unerwünschte Ereignisse bei diesen schwerstvorbehandelten Patienten ist die Unterscheidung in krankheitsassoziierte und therapiebedingte Nebenwirkungen wesentlich. Diese Trennung ist insbesondere bei nicht vergleichenden Datenerhebungen relevant, um den Effekt des zu prüfenden Wirkstoffs auszumachen. Patienten, die beispielsweise länger eine Therapie mit Daratumumab erhalten haben, zeigen deutlich weniger die Nebenwirkungen Anämie und Thrombozytopenie als diejenigen, die aufgrund einer Progression nur kurz mit Daratumumab behandelt worden sind. Folglich führt eine längere Therapie nicht dazu, dass mehr Patienten ein unerwünschtes Ereignis haben.

Das sind Ergebnisse, die bisher von keiner bestehenden Therapie und auch nicht von kürzlich im vergleichbaren Anwendungsgebiet bewerteten Therapien für diese Patientengruppe gezeigt werden konnten. Die Sicherheitsdaten in allen Studien und Analysen zu Daratumumab einschließlich der Daten aus den Studien GEN501 Teil 1 mit drei Patienten und der MMY1002 mit fünf japanischen Patienten sind konsistent, und die beobachteten Sicherheits-signale gehen nicht über ein handhabbares und akzeptables Maß hinaus. Auch in aktuellen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studien mit 526 Daratumumab-Patienten sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Die in der Stellungnahme nachgereichte erste Auswertung des Early-Access-Programms der MMY3010 mit Daten von 348 Patienten bestätigt dies ebenfalls.

Darüber hinaus wurde auch für die Sicherheit ein indirekter Vergleich zwischen Daratumumab und Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason durchgeführt. Bei allen Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten zeigte dieser Vergleich einen Vorteil von Daratumumab. In dieser Patientenpopulation, die bereits mehrere Rezidive erlitten hat und sich mit dem sehr schweren Erkrankungsverlauf auseinandersetzen muss, sind diese Ergebnisse ein erheblicher Fortschritt. Sie sind primär auf den einmaligen Wirkmechanismus von Daratumumab zurückzuführen. Daratumumab ist der erste humane monoklonale Antikörper, der sich gezielt auf CD38 richtet, ein Oberflächenprotein, das sich in großer Menge auf Myelomzellen befindet. Somit werden kaum weitere Zellen und Gewebe in Mitleiden-

schaft gezogen, und Daratumumab wirkt sehr gezielt an der Stelle, die für die Krankheit verantwortlich ist.

Des Weiteren schafft es Daratumumab, die vom Krebs verursachte Immunblockade zu durchbrechen, und reaktiviert somit die Fähigkeit des Immunsystems, die Myelomzellen zu eliminieren. Die Wirksamkeit als Einzelsubstanz ohne maßgebliche Toxizitäten insbesondere auch auf die Blutbildung machen Daratumumab zu einem idealen Kombinationspartner für bestehende und zukünftige Therapieregime in den früheren Therapielinien. Perspektivisch ist davon auszugehen, dass Daratumumab zu einer relevanten Veränderung der Myelomtherapie führt, und es besteht die berechtigte Hoffnung, dass wir in diesem Therapiegebiet in einigen Jahren von der Heilung einiger Patienten sprechen können.

Zusammenfassend kann man also sagen: Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist ein bedeutsamer Fortschritt in der Myelomtherapie und schließt genau die vorher aufgezeigte Versorgungslücke für stark vorbehandelte Patienten mit einem erheblichen Therapiedruck. Die überzeugenden Daten für Gesamtüberleben von über 20 Monaten, ein bisher in dieser Population nicht erreichtes schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen, der Erhalt der Lebensqualität und eine bisher nicht erreichte Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in der zu bewertenden Patientenpopulation belegen aus unserer Sicht die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens für die neue Therapieoption Daratumumab. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit, und ich freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich würde gerne die erste Frage an die DGHO richten. Wir haben bei der Dossierbewertung gesehen, dass die Zulassungsstudien SIRIUS und GEN501 einarmig offen multizentrisch durchgeführt wurden. Direkte Vergleichsstudien sind noch nicht beendet. Das hatte ich in der Einleitung gesagt. Wir haben deshalb einen nicht-adjustierten und einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich für OS und für UE, der hier zur Nutzenbewertung vorgelegt worden ist. Ob und inwieweit das geeignet ist, werden wir sicherlich noch diskutieren müssen. Aber auch die DGHO hatte in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass sie zwar in der anti-CD38-Therapie ein an sich vielversprechendes Konzept sieht, aber mangels direkter vergleichender Studiendaten einen Zusatznutzen der Monotherapie nicht zuverlässig für beurteilbar hält. Sie hält hier auch eine randomisierte Phase-III-Studie für erforderlich und sieht deshalb in den Zulassungsstudiendaten bestenfalls eine Hypothese, auf der man aufbauen kann. Vielleicht können Sie das noch ein bisschen präzisieren. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir können uns das aufteilen. – Wir haben den Eindruck, dass Daratumumab eine sehr zukunftssträchtige Substanz ist. Ich bin noch etwas zurückhaltend. Es gibt eine Reihe von Kollegen, die inzwischen sagen: Das ist das Rituximab des multiplen Myeloms, weil es so gut kombinierbar und so gut verträglich ist und die Geschichte so ein bisschen ähnlich ist. Rituximab hatte damals, als es als Blockbuster anfang, auch in der Viert/Fünf-Linie mit sehr ähnlichen Remissionsdaten angefangen wie jetzt das Daratumumab. Jetzt kann man sagen, da gibt es unendlich viele, die gehofft haben, Rituximab zu werden, und dann gibt es unerwartete Nebenwirkungen, dann gibt es viel mehr Spättoxizität. Insofern können wir von uns aus nicht von dem Anspruch zurückgehen, dass auch hier vernünftige Phase-III-Studien notwendig sind. Mein persönlicher Eindruck ist auch – das wäre jetzt Rituximab-ähnlich –, dass die Zukunft der Substanz in der frühen Kombination mit anderen Präparaten liegen wird. Deswegen haben wir in unserer Stellungnahme schon einmal die CASTOR- und POLLUX-Daten extra aufgeführt, die inzwischen im *New England Journal*

publiziert sind und in Kombination mit Dexamethason, niedrig dosiert, möglicherweise mit Lenalidomid exzellente Daten zu bringen scheinen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das „niedrig dosiert“ mussten Sie jetzt bringen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich konnte leider nicht drum herum.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie konnten es sich nicht verkneifen. Herr Wörmann, immer den Finger in die Wunde legen! Ja, das ist okay.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen da die Zukunft auf die Dauer hin; trotzdem, es bleibt dabei, Daratumumab ist auch als Einzelsubstanz wirksam. Herr Goldschmidt hatte auch einen Patienten, der nach vielen Linien eine komplette Remission gemacht hat.

Trotzdem glauben wir wiederum: Das ist nicht die Zukunft, und deswegen halten wir diese Anhörung für sehr früh im Verlauf der Entwicklung des Präparates, und würden auch nicht hinter unsere Ansprüche zurückgehen, dass es auch für Zwei-, Dritt- und Viertlinientherapien randomisierte Studien geben muss, die auch grundsätzlich machbar sind. Wir sehen hier eine hohe Wirksamkeit. Die historischen Vergleichsdaten finde ich persönlich immer etwas schwierig, weil wir hier ein extrem heterogenes Patientenkollektiv, biologisch als auch, was die weiteren Therapien angehen, haben. Deswegen haben wir uns so zurückhaltend in der Stellungnahme ausgedrückt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Goldschmidt, vielleicht noch Ergänzungen. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (DGHO):** Ich denke, dass in dieser Situation, in der neue Therapieprinzipien möglich sind, Daratumumab eine wesentliche Erweiterung ist und, wie bereits ausgeführt, ein Antikörper ist, der als Monotherapie wirkt. Ein wichtiger Punkt ist, dass er die Hämatopoese nicht beeinträchtigt. Das ist sicherlich bei anderen Präparaten wie Pomalidomid durchaus eine Limitierung, bei denen wir auf solche Substanzen nicht zurückgreifen können. Ich bin auch der Meinung, dass es eine sehr frühe Bewertung dieses Produktes ist. Die Zukunft wird sicherlich weiter vorn für dieses Präparat sein, sodass Kombinationen möglich sind. Man hat aber immer wieder Patienten, die vierte, fünfte, sechste Linie sind, die eine kompromittierte Hämatopoese haben, bei denen vielleicht eine Monotherapie mit Thalidomid oder jetzt wesentlich effektiver mit Daratumumab eine Option darstellt.

Vielleicht noch einen Kommentar: Die Zukunft wird sein, dass diese Substanzen in die Primärtherapie kommen sollen, weil wir gegenwärtig nachweisen können, dass Subgruppen von Myelompatienten, die im Augenblick klein sind, in molekulare Remissionen kommen und dass das die Tür für eine Langzeitremission, vielleicht sogar für eine Heilung, aufstößt. Ich glaube, dass mit den bewährten Medikamenten plus einem Antikörper diese Tür weiter aufgehen kann und das eine Zukunft ist. Ich sehe jetzt, dass wir in einer sehr frühen Phase sind, wo Phase-II-Daten mit sehr guten Ansprechraten vorliegen. Ich sehe aber auch, dass es eine Substanz ist, die perspektivisch nach vorn kommen wird und dort die Prognose des Myeloms ganz entscheidend verbessern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Goldschmidt. – Frau Wenzel-Seifert. Dann Herr Kulig. – Bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe zwei Fragen. Die erste stelle ich zu dem Thema, warum es jetzt eine Monotherapie ist, die Sie uns hier vorstellen, es aber dann offensichtlich doch mit einer Kombinationstherapie weitergeht. Sie haben gerade ausgeführt, Frau Erhardt, dass Sie einen Vorteil in späteren Stadien sehen, Monotherapien einzusetzen, weil man dann eine höhere Lebensqualität bzw. weniger Toxizität vielleicht für die Patienten hat. Das erscheint uns als ein sehr plausibles Argument. Warum führen Sie denn dann diese Monotherapie, die ja nun von den Daten her, soweit man das beurteilen kann, gar nicht so schlecht aussieht, nicht weiter, sondern schwenken jetzt auf die Kombinationstherapie um?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Kampfenkel.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Das ist eine sehr gute Frage, die uns auch beschäftigt. Wir sehen aber darin aber eigentlich keinen Widerspruch. Ich finde, es klang auch gut in den Worten von Professor Goldschmidt und Professor Wörmann an, dass man quasi zwei Komponenten der Daratumumab-Therapie betrachten muss, der hohe ungedeckte Bedarf in späten Linien, in denen eben Kombinationstherapien schwer möglich sind, wo Daratumumab als zielgerichtete Therapie eine sehr gute Alternative darstellt, und die früheren Linien, in denen weitaus mehr therapeutische Optionen und Kombinationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Trotzdem stimme ich Ihnen natürlich zu. Auch Daratumumab als Einzelsubstanz ist theoretisch dem Label folgend nicht in frühen Linien, aber in früheren Linien als die fünfte, sechste, siebte angeklungene Linie einsetzbar. Das ist durchaus möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Goldschmidt. – Dann Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (DGHO):** Die geringe Toxizität vom Antikörper ist hier genannt worden. Ich möchte darauf hinweisen, dass es vielleicht vor zehn Jahren schon eine Antikörpertherapie mit ähnlichen Gesichtspunkten in einer Überexpression von Oberflächenantigenen auf Myelomzellen gab, die wegen einer frühen Toxizität eingestellt werden musste, so dass dieses Präparat nicht weiterverfolgt worden ist. Es ist sicherlich zu beachten, dass die CD38-Expression auf den Myelomzellen sehr, sehr hoch ist. Aber auch andere Gewebe exprimieren CD38 in geringer Konzentration. Ich denke, es war in dieser doch nicht nur mit Erfolgen belegten Situation erst einmal konsequent, den Weg in die Monosubstanz zu gehen und erst einmal Toxizitätsdaten und natürlich dann in der Phase II auch Ansprechdaten zu gewinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel, Nachfrage. – Danke schön, Herr Goldschmidt.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das leuchtet uns ja auch ein, dass Sie hier eine Monotherapie entwickeln. Aber warum hören Sie jetzt mit Phase II auf? Wäre es da nicht folgerichtig, dass man an eine Phase-III-Studie denkt? Die Daten sind ja jetzt tatsächlich noch nicht so richtig ausgereift. Wir haben hier Sicherheitsdaten in zwei Studien, die ziemlich weit auseinanderliegen, die schweren UEs nach CTCAE-Grad 3 sind in der einen Studie mit 67 Prozent, in der anderen mit 26 Prozent angegeben. Das ist ja ein ziemlich großer Unterschied. Man kann ja die Daten, die Sie hier vorlegen, nicht als ausgereift betrachten. Warum gibt es keine Phase-III-Studie, oder gibt es die?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kampfenkel, bitte.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Wie eingangs von Herrn Hecken angesprochen, gibt es ja derzeit auch Phase-III-Daten zu Daratumumab. Diese Studien sind auch mittlerweile beide im *New England Journal* hochrangig voll publiziert. Natürlich findet Daratumumab Anwendung in der Kombinationstherapie. Nichts desto trotz – so schlussfolgern auch die Autoren der Studien – sieht man eine Bestätigung des vorhandenen Sicherheitsprofils für Daratumumab, was wir auch in der Monotherapie sehen. Wir halten es für sehr hilfreich, auch die heute zu diskutierende Indikation mit Daratumumab als Monotherapie zu betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Frage dazu, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe dazu eine Nachfrage. Sie haben ja eben selber gesagt, dass Sie den Einsatz der Kombitherapie eher in früheren Therapielinien sehen; hier haben wir eine relativ späte. Nun haben Sie in der CASTOR-Studie keine Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie, in der POLLUX-Studie keine Patienten mit Bortezomid-Vortherapie. Wie sehen Sie von der Therapielinie und von der Mono- versus Kombitherapie hier eine Vergleichbarkeit? Ich meine, die EMA hat auch die Daten aus der Kombitherapie nachgefordert, das muss man klar sagen. Vielleicht können Sie auch aus medizinischer Sicht noch etwas dazu sagen. Üblicherweise betrachten wir, wenn wir ein Nebenwirkungsspektrum von der Substanz bewerten wollen, nicht gleichzeitig eine Monotherapie und eine Kombitherapie. Sie haben selbst darauf hingewiesen, dass ein Vorteil der Monotherapie gerade sei, dass sie ohne in Kombination mit anderen Substanzen in dieser späten Therapielinie eingesetzt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kampfenkel, bitte.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Ich möchte einmal darauf hinweisen, dass in beiden Studien auch die Patienten mit den Präparaten vorbehandelt wurden. Sie durften nur nicht refraktär darauf sein. Sowohl in der POLLUX-Studie finden sich Lenalidomid-Vorbehandlungspatienten als auch in der CASTOR-Studie welche mit Bortezomid. Es sind in der CASTOR-Studie sogar 60 Prozent.

Zu der Frage Mono und Kombination: Man sieht aus den Kombinationsdaten trotzdem den zusätzlichen Effekt, den Daratumumab auf das Sicherheitsprofil hat. Das ist der große Vorteil von randomisierten vergleichenden Daten. Natürlich stimme ich Ihnen zu, dass auch wir nicht eine Monotherapie gegen – das wäre zum Beispiel die offene Frage – eine zu vergleichende Therapie sehen. Aber Sie haben einen extrem hohen Hinweis auf die additive Toxizität von Daratumumab, wenn Sie sie zu bestehenden Profilen bzw. Therapieregimen mit bekannten Toxizitätsprofilen hinzufügen. Und das lässt sich aus den Phase-III-Daten ganz gut ableiten und unterstützt, glaube ich, in diesem Kontext die Beurteilung von Daratumumab als Monotherapie.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich noch mal?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Müller:** Sie gehen also davon aus, dass es keine Wechselwirkungen gibt zwischen den einzelnen Therapien. Das nehmen Sie an? – Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Sie hatten eingangs in Ihrem Statement auf gewisse Vorteile wie den neuen Therapieeinsatz oder die Monotherapie hingewiesen. Aber dass es nur einarmige Studien sind, haben wir dann leider in der Bewertung auch festgestellt und bedauert. Deswegen noch eine Nachfrage: Sie haben versucht, das ein bisschen zu heilen, indem Sie einen indirekten Vergleich durchgeführt haben; die methodische Qualität dieses Vergleichs sei dahingestellt. Was uns aber aufgefallen ist und was wir uns gefragt haben: Warum haben Sie das nicht auch gegen Panobinostat gemacht? Rein deskriptiv hat diese Substanz mindestens so gute Überlebenszeiten wie Sie sie jetzt hier als Vorteil geschildert haben. Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage – sie ist auch schon angesprochen worden – betrifft die unterschiedlichen Ergebnisse dieser einarmigen Studien, die uns hier im Dossier vorliegen. Sie haben in der Stellungnahme auf eine Fortsetzungsstudie hingewiesen, MMY3010. Die Frage ist jetzt: Wie ähnlich schätzen Sie denn diese Studien ein? Sind sie überhaupt vom Design, von den eingeschlossenen Patienten vergleichbar, dass man sie poolen würde, oder sind sie so unterschiedlich, dass auch diese heterogenen Ergebnisse erklärbar sind bzw. – Sie weisen auf diese andere Studie hin – hat sie überhaupt einen Wert bezüglich der Vergleichbarkeit?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? – Frau Klesse, bitte.

**Frau Klesse (Janssen-Cilag):** Wir haben den indirekten Vergleich gegenüber Pomalidomid durchgeführt. Bezüglich Panobinostat ist anzumerken, dass Panobinostat als Drittlinientherapie zugelassen ist, also Panobinostat in Kombination mit Bortezomid und Dexamethason. Die Einschlusskriterien waren bei der PANORAMA1-Studie ein bis drei Vortherapien, das heißt, wir bewegen uns in einer anderen Patientenlientel. Diese Patienten wurden zwar für die Bewertung zugeschnitten, aber exemplarisch liegen sie im Median bei drei Vortherapien.

Es gibt auch eine weitere Studie, die PANORAMA2-Studie, in der Bortezomid-refraktäre Patienten waren, aber auch diese liegt im Median bei vier Vortherapien. In den Daratumumab-Studien haben wir weitaus stärker vortherapierte und auch mehr therapierefraktäre Patienten; diese befinden sich nicht in den Panobinostat-Studien. Exemplarisch bei der PANORAMA2-Studie liegt das mediane Gesamtüberleben bei 17 bis 18 Monaten, bei weniger refraktären und weniger stark vortherapierten Patienten bei Daratumumab mit im Median fünf Vortherapien weitaus stärker therapierefraktären Patienten bei über 20 Monaten.

Mit Blick auf die Studie 3010, auf das Early-Access-Programm, sind die Einschlusskriterien vergleichbar mit denen der SIRIUS-Studie, das heißt, die Patienten haben auch mindestens drei Vortherapien gehabt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig, reicht das? – Okay. – Fragen? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage zu der MAIC-Analyse. Ich habe jetzt nicht in das Modul 5 hineingeguckt. Vielleicht können Sie hier noch einmal kurz darstellen, was Sie da gemacht haben, vor allem, welche Parameter in die Adjustierung mit eingeflossen sind, wie viele Patienten eigentlich in den beiden Armen übriggeblieben sind und wie das mediane Überleben in dieser Matching-Analyse war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wieder Frau Klesse? – Bitte.

**Frau Klesse (Janssen-Cilag):** Einen kleinen Moment bitte.



**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Solange Frau Klesse das richtige Domain sucht, um die exakten Zahlen zu benennen, kann ich vielleicht schon einmal anfangen, die Frage zu beantworten. Der Matching-adjustierte indirekte Vergleich wurde an verschiedenen Parametern durchgeführt, von denen bekannt ist, dass sie die Überlebenszeit beeinflussen. Diese wurden unter anderem aus Experteninterviews ermittelt, um festzulegen, welche die größten Einflussparameter sind. Daraufhin wurden die beiden Studiendaten und natürlich unsere Daten zu Pomalidomid generiert. – Ich übergebe an meine Kollegin, Frau Klesse.

**Frau Klesse (Janssen-Cilag):** Es wurden von Daratumumab 136 Patienten für den Matching-adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen, alle Patienten aus der MM003 von der Pomalidomid-Studie. Um die Parameter, auf die gematcht wurde, zu nennen, sind dies insbesondere die Refraktärität auf Lenalidomid und Bortezomid, ebenso die Anzahl der vorherigen Therapien, die Kreatinin-Clearance und der ECOG-Status. Auch die Zeit seit Diagnose ist miteingeflossen, ebenfalls die Myelom-Subtypen, die es gibt, wie Rasse, Knochenläsionen, vorherige Transplantationen und Alter. Insgesamt wurde auf 26 Charakteristika gematcht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Reicht das, Herr Eyding? – Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Danke, das reicht erst einmal. – Ich habe noch eine andere Frage. Man hätte das auch angehen können, indem man eine Sensitivitätsanalyse durchführt. Man hat die GEN501 genommen, die in der Prognose deutlich günstiger als die SIRIUS-Studie ist. Das fangen Sie natürlich mit dieser Matching-Analyse auf. Da haben Sie jetzt ein Selektionsbias, der wahrscheinlich nicht so groß ist, weil Sie ja darin doch fast alle Patienten haben. Trotzdem würde es mich interessieren – die SIRIUS-Studie ähnelt der MM003 deutlich stärker als GEN501 –, ob Sie da die Hazard Ratio im Sinne einer Sensitivitätsanalyse ausgerechnet haben und wie es dann aussehen würde. Man sieht ja schon, dass der Effekt dieses Poolens nicht sehr robust sein kann, weil die eine Studie ein medianes Überleben von 18,7 und der Pool ein medianes Überleben von 20,1 hat. Ich weiß gar nicht, wie es bei GEN501 war. Da ist der Median, glaube ich, noch gar nicht erreicht. Das wäre auch noch eine Möglichkeit, wie man quasi die Robustheit dieses Vergleichs angehen könnte. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Klesse, bitte.

**Frau Klesse (Janssen-Cilag):** Beide Studien fallen natürlich in das Anwendungsgebiet von Daratumumab. Wenn ich die Patienten aus beiden Studien zusammenfasse, ist das Patientenkollektiv mit dem der MM003 vergleichbar. Wir haben bislang die Sensitivitätsanalyse rein für die SIRIUS-Studie nicht durchgeführt. Wenn da Bedarf besteht, können wir das gerne ausarbeiten und nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? Keine mehr? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Holtkamp:** Aus unserer Sicht ist es bedauerlich, dass es in den Zulassungsstudien keine Erhebungen zur Lebensqualität gab. Können Sie dazu eventuell noch etwas sagen. In den anderen beiden Studien gibt es ja wohl offensichtlich Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Frau Löllgen-Waldheim (Janssen-Cilag):** Die Lebensqualitätsdaten haben wir in den aktuellen Zulassungsstudien nicht erhoben. In Phase-I- und Phase-II-Studien werden Lebensqualitätsdaten so üblicherweise nicht erhoben. Es ist primär in der Phase I nur eine Dosisfindungsstudie; da macht man das eher nicht. Allerdings haben wir das natürlich baldmöglichst mit der MMY3010 nachgeholt, und auch in den Folgestudien ist jeweils immer die Lebensqualität mit mindestens zwei Fragen abgefragt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Holtkamp? – Herr Kampfenkel.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Ich möchte gerne flankierend zu dem Thema eines sagen, was vielleicht noch einmal klarstellt, warum dieser Umstand für den Moment so ist. Wir sind mit verhältnismäßig frühen Daten mit Daratumumab im Augenblick da, und die Zulassungsbehörden haben trotz der frühen Studienphasen diese Daten genommen, um die Zulassung sowohl hier als auch in den USA zu erwirken. Ich glaube, das ist sehr wesentlich, weil es eine sehr relevante Therapieoption ist, die dringend gebraucht wird. Das führt auf der anderen Seite zu dem Umstand, dass in diesen Studiendaten tatsächlich Lebensqualitätsdaten fehlen, weil es einfach, wie Frau Löllgen ausgeführt hat, absolut nicht üblich ist, in diesem Stadium der Datengenerierung Lebensqualitätsdaten zu erheben. Wir haben diese Lücke mit den Daten aus dem Early-Access-Programm geschlossen, wo wir sehen, dass die Lebensqualität bei diesen Patienten erhalten bleibt, was in Anbracht dieser schwerstvorbehandelten und sehr morbiden Patienten ein sehr großer Fortschritt ist. In den zukünftigen Studien, die jetzt mehrfach schon angeklungen sind – CASTOR-/POLLUX-Kombinationstherapien ab dem ersten Rezidiv –, sind Lebensqualitäten lege artis Bestandteil der Datenerhebung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage zur Bestätigung, dass ich das richtig verstanden habe: Ist es richtig, dass es in der Monotherapie keine randomisierte Phase-III-Studie mehr geben wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Erhardt.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Ja, das ist korrekt. In der Monotherapie keine weitere Phase III.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Frage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Dann habe ich noch eine Frage zu den Sicherheitsrisiken, die die EMA identifiziert hat. Das waren ja vor allem Infektionen und Hämolyse. Ich weiß nicht, ob es in der Publikation der Kombinationsstudien erwähnt worden ist. Haben Sie denn da irgendwelche Signale gesehen, die das Risiko adressieren oder nicht? Das waren Dinge, die in dem EPAR eigentlich nicht beurteilt werden konnten. Da hat die EMA auch ziemlich rumgeeeiert, weil sie gesagt hat: Na ja, wir sehen da irgendwie keine Dosiswirkungsbeziehung und deswegen gehen wir davon aus, dass nicht; aber jetzt haben wir einen randomisierten Vergleich. Können Sie noch dazu etwas sagen, ob bei diesen spezifischen potenziellen Nebenwirkun-

gen, die sich aufgrund des Wirkmechanismus ergeben, Signale aufgetreten sind oder ob Sie sonst etwas dazu sagen können.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Sehr gerne. – Es ist so, dass die Hämolyse, die in der Fachinformation als potenzielles Risiko beschrieben ist, tatsächlich in vivo nicht stattfindet. Wir haben in den Daten, die heute diskutiert werden, in der Monotherapie keine Hämolyse-Ereignisse. Zum Beispiel ist in der 501-Studie auch systematisch danach gescreent worden über Haptoglobin, LDH, indirektes Bilirubin. Alles maßgebliche Parameter, die eine Hämolyse nachweisen würden. Das sehen wir nicht. Ich bin ganz froh, dass Sie da die Kombi-Daten ansprechen. Da haben wir halt den schlagenden Beweis, dass Daratumumab keine Hämolysen induziert. Die Rate an Anämien ist in den Daratumumab-Armen, in den vergleichenden Studien, geringer als in den Vergleichsarmen, was für mich ein ganz klares Argument dafür ist, dass Daratumumab in vivo keine Hämolysen induziert.

Sie sprachen, glaube ich, Herr Eyding, Infektionen an. Erfreulicherweise sehen wir auch hier in den Kombinationsstudien keine Signale für vermehrte Infektionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Goldschmidt, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (DGHO):** Kommentar zur Hämolyse: Eine spezifische Rolle des Antikörpers ist, dass eine Kreuzprobe bei der Transfusion beeinflusst werden kann und deshalb eben auch dort eine gewisse Angst bestanden hat. Das ist aufgearbeitet worden. Die Transfusionsmediziner sind geschult worden, dass diese Patienten besonders behandelt werden müssen; meines Wissens ist das auch umfassend umgesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich frage jetzt noch einmal nach. Wir haben die Daten, die zum einen bei der EMA ausstehen, Untersuchungen mit und ohne den hier in Rede stehenden Wirkstoff sollten am 30. September 2017 vorgelegt werden. Dann haben wir noch Daten ausstehen, die zum 31. Dezember 2016 vorliegen sollten, also alles bezogen auf die Kombitherapien. Ich persönlich halte es für bedauerlich, dass man sich die Monotherapie nicht vertieft anschaut; denn die Schlussfolgerung, die Sie ziehen, dass man sagt, dass man aus einer Kombitherapie möglicherweise auch Schlussfolgerungen hinsichtlich der Monotherapie ziehen könnte, ist ein bisschen kühn oder, sage ich einmal, mehr oder weniger evidenzbehaftet. Aber gut; das ist eine Entscheidung, die Sie zu treffen haben. – Jetzt noch die Frage, ganz konkret. Wir müssen hier mit einer Befristung arbeiten, darum brauchen wir nicht herum zu reden. Wann kommen Sie mit den Daten, damit wir dann noch vernünftig unseren Beschluss befristen können und es dann auch einigermaßen zielgerichtet läuft? – Dann habe ich Frau Conrad. – Bitte schön.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Die Einreichung der Daten, die in der befristeten Zulassung gefordert waren, ist bereits erfolgt. Das ist also erfüllt. Ich möchte noch kommentierend sagen, dass wir die aktuelle Datenlage für die Monotherapie durchaus für mehr als hypothesengenerierend – ich glaube, das Wort ist gefallen – halten. Wir schließen uns den Zulassungsbehörden sowohl in Europa als auch in den USA an, dass das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Daratumumab als Monotherapie hinreichend belegt ist und dass ein extremer Therapiebedarf für diese stark vorbehandelten Patienten durch diesen Antikörper gestellt wird. Die Kombinationsdaten – da folgen wir Ihren Ausführungen – ersetzen nicht zur Gänze und vollständig eine Prüfung von Daratumumab mono gegen eine zu diskutierende

und vielleicht auch schwierig festzulegende Vergleichstherapie. Aber sie stützen doch sehr das Sicherheitsprofil, das wir sehen, und ermöglichen hier eine weiter gefasste Beurteilung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dass Sie diese Auffassung vertreten, das ist für mich noch einigermaßen nachvollziehbar. Für mich bleibt da erneut das, was ich immer adressiere, bei diesen Conditional Approvals genauso wie bei den Adopted Pathways, dass man eben zunächst auf der Basis eines begründeten Medical Needs sagt, möglichst flott auf den Markt, und dass dann danach eben nichts mehr kommt. Punkt. Da wäre es auch für die Monotherapie von erheblichem Nutzen, wenn man dazu Daten hätte, die wir für jede pisselige Schlaftablette hier haben wollen. Immerhin sind wir ja hier in einem Therapiegebiet, zu dem ich sage, da sind wir in einem Bereich, wo es doch auf Validität von Daten ankommt. Aber, wie gesagt, ich möchte mich mit Ihnen in keiner Weise hier über die Bindungswirkung der Zulassungen, oder darüber, was und worauf wir einen Anspruch haben, auseinandersetzen. Die Frage ist nur, dass wir selbstverständlich bei der Nutzenbewertung, die wir vorzunehmen haben, auf der einen Seite an die Bindungswirkung der Zulassungen gebunden sind, auf der anderen Seite aber unsere Nutzenbetrachtungen natürlich auf der Basis eines uns zustehenden Evidenzurteils treffen dürfen und treffen werden. Vor diesem Hintergrund ist das, was die regulatorischen Behörden sagen, das eine, und was wir gerne hätten, das andere. Aber gut, so ist halt die Welt. Man kann nicht alles haben, was man gerne hätte. – Frau Conrad, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Frau Conrad:** Vor diesem Hintergrund hätte ich noch gerne eine deutliche Antwort für die Diskussion, ob die MMY3010-Studiendaten, die Sie jetzt noch aus dem Behandlungsprotokoll nachgeliefert haben, tatsächlich vergleichbar mit den Patienten in den beiden einarmigen Studien sind, die Sie im Nutzendossier vorgelegt haben – insbesondere vor den Eigenschaften, die Sie auch aus Ihrem Expertenkreis für die MAIC hervorgetan haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kampfenkel, bitte.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Diese MMY3010 ist tatsächlich, was die Einschlusskriterien angeht, eine mehr oder weniger exakte Nachbildung der SIRIUS-Studie. Das heißt, das Patientenkollektiv ist bezüglich der Baseline-Charakteristika sehr vergleichbar zu den SIRIUS-Daten. Wir sind der Überzeugung, dass damit die Lebensqualitätsdaten, die in dieser Studie gezeigt wurden, sehr gut auf die Studiendaten, die wir für die Zulassung und hier diskutieren, übertragbar sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Ja, bitte schön.

**Frau Conrad:** Soweit wir das beobachten konnten, sind diese Eigenschaften nicht vorliegend. Wir haben etwas zum Alter und ein bisschen zum BMI und verschiedensten Eigenschaften gefunden, die aber eben keinen Aufschluss über die Vortherapien, die Refraktärität usw. geben. Gibt es dazu noch ergänzende Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Kampfenkel, Frau Klesse? – Herr Kampfenkel, bitte.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Dadurch, dass das primäre Ziel dieser Studie die Bereitstellung von Daratumumab im Vorzulassungsbereich als Early-Access-Programm war, sind die Daten – da stimmen wir Ihnen zu – nicht so umfassend, wie sie es in den Studien

SIRIUS und 501 sind. Aber die erhobenen Parameter, die vorhanden sind, sind deckungsgleich. Ich denke, dass die tatsächlich topfengleichen Einschlusskriterien – ich bin mir ziemlich sicher, dass man kaum einen Unterschied feststellen wird, so wortgetreu, wie sie sich gleichen –, zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit groß ist, dass auch zum Beispiel nicht erhobene Parameter sich im gleichen Bereich befinden. Aber ich stimme Ihnen voll und ganz zu, dass das natürlich nicht bewiesen werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Nachfrage dazu: Wir haben alle Daten, die Sie erhoben haben, sie sind als Baseline-Daten in der Stellungnahme niedergelegt, oder gibt es noch andere, die wir nicht gesehen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Kampfenkel.

**Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag):** Das ist tatsächlich der Datensatz, der uns aus dieser Studie vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Weitere Fragen? Keine. – Dann möchte ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, und dann können wir die Anhörung beenden. – Wer macht das? – Frau Erhardt, bitte schön.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Ganz herzlichen Dank. – Wie wir auch in der Diskussion gehört haben, handelt es sich hier um eine Patientenpopulation, die stark vorbehandelt ist, also um Patienten, die wiederholt rezidiert sind und eine lange Therapiehistorie hinter sich haben. Für diese ist Daratumumab in der Monotherapie eben auch eine Option, die eine sichere und wirksame Behandlung ermöglicht. Das heißt, wir sehen einen sehr hohen Bedarf in dieser Patientenpopulation. Hier hat Daratumumab tatsächlich seinen Stellenwert als verträgliche Monosubstanz. Vor diesem Hintergrund hoffen wir, dass Sie dann auch in der Bewertung zu einem Beschluss kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das, was wir jetzt hier diskutiert haben, zu gewichten haben. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. Die 4.1.4er-Anhörung haben wir auf morgen früh, 11 Uhr, verschoben. Herr Wörmann, Sie haben geklärt, dass ein Vertreter kommt. Die anderen können auch alle. Dann haben wir jetzt leider eine Stunde Pause. Wir machen dann um 15 Uhr weiter mit der 4.1.5-er, also mit Migalastat. – Ich unterbreche die Sitzung an dieser Stelle.

Schluss der Anhörung: 13.50 Uhr