



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 15. Februar 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	34
4. Verfahrensablauf	34
5. Beschluss.....	36
6. Anhang.....	54
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	54
B. Bewertungsverfahren	66
1. Bewertungsgrundlagen.....	66
2. Bewertungsentscheidung	66
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
2.2 Nutzenbewertung.....	66
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	66
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
2.2.4 Therapiekosten	66
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	67
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	68
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	73
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	74
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	74
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	76
5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	76
5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH	156

5.3	Stellungnahme Prof. Dr. med. Katja Weisel und Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt.....	162
5.4	Stellungnahme der medac GmbH.....	173
5.5	Stellungnahme des Universitätsklinikum Würzburg.....	178
5.6	Stellungnahme der Takeda GmbH.....	188
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	200
5.8	Stellungnahme der Celgene GmbH	210
5.9	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	217
5.10	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	224
5.11	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	242
D.	Anlagen	263
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	263
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	286

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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Daratumumab wurde am 1. Juni 2016 erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Daratumumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

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.

Am 28. April 2017 hat Daratumumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. April 2017, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen

Anwendungsgebiet „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“ eingereicht.

Mit Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde das Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Wirkstoffs Daratumumab in der Indikation „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“ aufgrund der Überschreitung des Umsatzes von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten von 50 Millionen Euro vorläufig eingestellt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde über die Überschreitung der 50 Millionen € Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für beide zugelassenen Anwendungsgebiete aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 15. August 2017 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation

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.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
oder
 - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
 - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
 - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- b) Daratumumab 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.
- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. In den vorliegenden Anwendungsgebieten sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Interferon alfa-2b (als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten), Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Vincristin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt für die vorliegenden Anwendungsgebiete als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Bei bereits vorbehandelten Patienten kann eine erstmalige oder erneute autologe Stammzelltransplantation oder auch eine allogene Stammzelltransplantation zwar im individuellen Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen, kommt jedoch nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Carfilzomib: Beschlüsse vom 2. Juni 2016 und 19. Januar 2017

Ixazomib: Beschluss vom 6. Juli 2017

Daratumumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Elotuzumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Panobinostat: Beschluss vom 17. März 2016

Pomalidomid: Beschluss vom 17. März 2016

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach wird in der Behandlung des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie ganz überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin angewendet. Zudem steht Bortezomib als Monotherapie zur Verfügung. Elotuzumab ist ausschließlich, Carfilzomib daneben auch in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid zugelassen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Die Evidenz für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason weist dabei eine im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen schlechtere Datenlage auf, diese Option wird aber dennoch, insbesondere aufgrund von potentiellen therapierelevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Aufgrund der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation von Patientenpopulation a) (Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben) besteht.

Mit Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) sowie mit Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason oder mit Lenalidomid und Dexamethason) stehen weitere für die Patientenpopulationen a) zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die jedoch recht neu sind und deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Demzufolge stellen Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a), dar.

Für Patienten, die bereits einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Patientenpopulation b), ist die Evidenz limitiert. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind konkret für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Vortherapien zugelassen. Darüber hinaus kommen für Patientenpopulation b) auch die anderen genannten Therapien – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – in Betracht, die für die Behandlungssituation nach mindestens einer Vortherapie zugelassen sind.

Auf Grundlage der vorliegenden aggregierten Evidenz kann zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Behandlungsstandard benannt werden. Die Therapieauswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit von den individuellen Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens des Patienten auf die Vortherapie(n). Bei adäquat langem Ansprechen ist grundsätzlich auch eine Re-Therapie mit einer vorangegangenen Kombinationstherapie unter Berücksichtigung der vorhandenen Refraktärität gegenüber einem Proteasom-Inhibitor oder einem Immunmodulator möglich. Auch können nach Maßgabe des behandelnden Arztes Chemotherapeutika wie beispielsweise Melphalan, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carmustin oder Vincristin gegebenenfalls in Kombination mit einem Nebennierenrindenhormon (z.B. Prednison) patientenindividuell eine Therapieoption darstellen. Bei einigen Patienten sind alle antineoplastischen Ansätze ausgeschöpft, weshalb im vorliegenden Anwendungsgebiet für einen relevanten Anteil der Patienten auch eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) im Rahmen der patientenindividuellen Therapie angebracht sein kann.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der beiden randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studien POLLUX und CASTOR heran. Die Studien wurden mit Patienten durchgeführt, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die POLLUX- und die CASTOR-Studie sind die pivotalen Zulassungsstudien für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Daratumumab.

Studie POLLUX

In der Studie POLLUX wurde Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) verglichen.

Die Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Etwa 60 % der Patienten waren männlich und 62,9 % bzw. 63,6 % hatten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten. Der größte Teil der eingeschlossenen Patienten (ca. 80 %) wies ein multiples Myelom mit International Staging System (ISS)-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 569 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 286 DRd; N = 283 Rd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-

Stadium, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung. Hiervon erhielten 564 Patienten die Studienmedikation (N = 283 DRd; N = 281 Rd). Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 136 Zentren in 18 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Juni 2014 und Juli 2015.

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 330 Todesfällen. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse bei Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS; 1. Datenschnitt vom 7. März 2016). Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Eine weitere nicht-präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und unerwünschte Ereignisse aufgrund des von der US Food and Drug Administration (FDA) geforderten 120-Tage Sicherheitsupdates zu Daratumumab (2. Datenschnitt vom 30. Juni 2016). Ein weiterer Datenschnitt ist laut Studienprotokoll nach Erreichen von 165 Ereignissen des Endpunktes Gesamtüberleben geplant.

Studie CASTOR

In der Studie CASTOR wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) gegenüber der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen.

Die Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Von den eingeschlossenen Patienten waren 55 % bzw. 59 % männlich und 62,2 % bzw. 60,3 % hatten als Vortherapie eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Der größte Teil der Patienten (76,5 % bzw. 79,4 %) wies ein multiples Myelom mit ISS-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 498 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 251 DVd; N = 247 Vd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung. Hiervon erhielten 480 Patienten die Studienmedikation (N = 243 DVd, N= 237 Vd). Die Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason wurde in beiden Studienarmen von Zyklus 1 - 8 in 21-Tage Zyklen durchgeführt. Ab Zyklus 9 wurde Daratumumab im Interventionsarm weiter als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität in 28-Tage Zyklen verabreicht. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten keine weitere Studienmedikation.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 115 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen September 2014 und September 2015.

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 320 Todesfällen. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse bei Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS; 1. Datenschnitt vom 11. Januar 2016). Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Eine weitere nicht-präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und unerwünschte Ereignisse aufgrund des von der FDA geforderten 120-Tage Sicherheitsupdates zu Daratumumab (2. Datenschnitt vom 30. Juni 2016). Ein weiterer Datenschnitt ist laut Studienprotokoll nach Erreichen von 165 Ereignissen des Endpunktes Gesamtüberleben geplant.

Das Design der Studien war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wird diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse werden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason vor (Hazard Ratio (Metaanalyse) = 0,63 [0,47; 0,84], p-Wert = 0,002). Der Median der Überlebenszeit war sowohl in der POLLUX- als auch in der CASTOR-Studie in beiden Studienarmen zum 2. Datenschnitt am 30. Juni 2016 nicht erreicht.

In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).

Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.

Daraus folgend wird der für die Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.

In der POLLUX-Studie war das mediane PFS zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes im Daratumumab-Arm nicht erreicht. Für den Kontrollarm betrug das mediane PFS 17,51

Monate. Die Überlebenszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,37 [0,28; 0,50], p-Wert < 0,0001).

In der CASTOR-Studie lag das mediane PFS zum 2. Datenschnitt im Kontrollarm bei 7,06 Monaten. Im Interventionsarm (Dvd) war das mediane PFS nicht erreicht. In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason (Hazard Ratio = 0,33 [0,26; 0,43], p-Wert < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der POLLUX- und CASTOR-Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte kein statistisch signifikanter Effekt. Ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Symptomatik

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der POLLUX- und CASTOR-Studie die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens eingesetzt.

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Demnach ist ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Endpunktkategorie Symptomatik nicht belegt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der POLLUX- und CASTOR-Studie mittels der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

In der metaanalytischen Zusammenfassung liegt für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Somit ist basierend auf der metaanalytischen Auswertung ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten unabhängig vom Behandlungsarm nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Therapieabbruch aller Wirkstoffkomponenten aufgrund von UE“ sind keine statistisch signifikanten Effekte vorhanden.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4) ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapien (Hazard Ratio (Metaanalyse) = 1,40 [1,22; 1,62], p-Wert < 0,001).

Des Weiteren ist für die UE der System Organ Classes (SOCs) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als auch für den Preferred Term (PT) „febrile Neutropenie“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapien vorhanden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei schweren UE (CTCAE Grad 3 – 4) sowie bei den spezifischen UE febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der POLLUX- und CASTOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapien vorhanden, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.

Hinsichtlich des Gesundheitsstatus und der Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Des Weiteren liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der metaanalytischen Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapien durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 – 4) und spezifischen unerwünschten Ereignissen (febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums).

Allerdings sind keine Unterschiede bei der Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorhanden. Somit werden die im Daratumumab-Arm beobachteten Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen vor dem Hintergrund, dass keine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten vorhanden ist und aufgrund der Schwere der Erkrankung, nicht als schwerwiegend bewertet. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht gerechtfertigt. Zusammenfassend wird für die Daratumumab-Kombinationstherapien für die Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie, aufgrund der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf einer metaanalytischen Auswertung der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studien CASTOR und POLLUX. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft. Dies ist zusätzlich durch die deutlich unterschiedlichen Rücklaufquoten für die Fragebögen zwischen den Studienarmen begründet. Infolge der unterschiedlichen Anteile von Therapieabbrüchen in den Studienarmen und dem offenen Studiendesign werden auch die Endpunkte zu den Nebenwirkungen als hoch verzerrt eingestuft.

Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass die Daten zum Gesamtüberleben sowohl aus der POLLUX- als auch aus der CASTOR-Studie noch unreif sind: Der Median der Überlebenszeit war sowohl in der POLLUX- als auch in der CASTOR-Studie in beiden Studienarmen zum 2. Datenschnitt am 30. Juni 2016 nicht erreicht. In der POLLUX-Studie sind bisher nur 29 % der geplanten 330 Ereignisse zum Gesamtüberleben und in der CASTOR-Studie nur 30 % der geplanten 320 Ereignisse zum Gesamtüberleben eingetreten.

Des Weiteren verbleiben durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziiertes, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.

- b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung von 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.

Für Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung von 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Studien vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie SIRIUS in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich den Ergebnissen der retrospektiven Beobachtungsstudie IMF-Kohorte gegenüber.

Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen, offenen Early Access-Studie MMY3010 im Dossier dar, zieht diese jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Da die MMY3010-Studie keine weitergehenden Aussagen hinsichtlich des Zusatznutzens über die SIRIUS-Studie hinaus zulässt, wird sie in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Der vorliegende nicht-adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet, ein Zusatznutzen von Daratumumab ist daher nicht belegt.

Bewertung des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs:

In die einarmige, mehrstufige Phase II-Studie SIRIUS wurden insgesamt 124 Patienten eingeschlossen. Die Patienten mussten ein rezidiviertes oder refraktäres multiples Myelom aufweisen und mit mindestens drei Vortherapien, einschließlich einer Vortherapie mit einem Immunmodulator und einem Proteasom-Inhibitor, behandelt worden oder doppelt-refraktär auf einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor sein. In den ersten Studienabschnitt zur Auswahl des Dosierungsschemas wurden 59 Patienten eingeschlossen. Der zweite Studienabschnitt, in dem das gewählte Dosierungsschema evaluiert wurde, wurde mit 72 Patienten durchgeführt. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 106 Patienten heran, welche über den gesamten Studienzeitraum mit der zulassungskonformen Dosierung von Daratumumab (16 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen entsprechend den IMWG-Kriterien. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die unerwünschten Ereignisse erfasst. Die Studie wurde von September 2013 bis Mai 2017 in 26 Zentren in den USA, Kanada und Spanien durchgeführt.

Die IMF-Kohorte umfasst 543 Patienten, welche retrospektiv aus Krankenakten identifiziert wurden. Die Patienten mussten mindestens drei Vortherapien erhalten haben und refraktär auf einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator sein. Die Behandlung der Patienten erfolgte mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die

noch laufende Beobachtungsstudie wird seit Juni 2015 in Zentren in Amerika, Europa und Asien durchgeführt.

Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen der Daratumumab-Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus folgenden Gründen nicht möglich:

Zum einen sind die Patientencharakteristika zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte in relevanten Merkmalen unterschiedlich. Beispielsweise haben 80 % der Patienten aus der SIRIUS-Studie eine Vortherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation erhalten gegenüber 56 % der Patienten aus der IMF-Kohorte. Weiterhin weisen die Patienten deutliche Unterschiede in der Zeit bis zur Refraktärität auf. Die Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Refraktärität betrug bei Patienten der SIRIUS-Studie im Median 4,8 Jahre im Vergleich zu 3,1 Jahren bei Patienten der IMF-Kohorte.

Zum anderen fehlen wesentliche Informationen über die Patientencharakteristika der Patienten aus der IMF-Kohorte. Es liegen keine Angaben über den ECOG Performance Status und das ISS-Stadium, den Myelomtyp, das zytogenetische Profil, die Anzahl osteolytischer Läsionen, das Vorhandensein myelomassoziierter Osteopenie sowie einer extramedullären Manifestation des Plasmozytoms vor. Des Weiteren fehlen Angaben zu vorheriger Chemotherapie, Bestrahlung und Steroidtherapie. Die bestehenden Unsicherheiten werden zudem dadurch verstärkt, dass keine Informationen zu den verabreichten Dosierungen der Therapien vorliegen und für 15 % der Patienten der IMF-Kohorte keine Angaben zur weiteren Behandlung, beispielsweise Best-Supportive-Care, vorhanden sind.

Unabhängig von der fraglichen Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen können bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten. Solche großen Unterschiede liegen in dem vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte nicht vor.

Umsetzung der Auflagen der Befristung

Für die erneute Bewertung nach Fristablauf sollten weitergehende kontrollierte Studienergebnisse vorgelegt werden. Für die vorliegende Bewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch keine derartigen Studienergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Zudem ist zum jetzigen Zeitpunkt laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers keine laufende Studie vorhanden, welche in naheliegender Zeit zur Bewertung des Zusatznutzens der Daratumumab-Monotherapie herangezogen werden könnte.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation a) „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“ 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 Zwischenauswertung der derzeit noch laufenden Studien CASTOR und POLLUX. Die zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben weisen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes vom 30. Juni 2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Für beide noch laufenden Studien steht die finale Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Todesereignissen aus.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens der Daratumumab-Kombinationstherapien für Patientenpopulation a) relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab vorliegen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens für Patientenpopulation a) herangezogen werden, die Ergebnisse der finalen Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben aus den derzeit laufenden Studien POLLUX und CASTOR vorgelegt werden.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2021 als angemessen erachtet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Daratumumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Daratumumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Daratumumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus den vorherigen Beschlüssen zum multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde gelegt (Ixazomib (6. Juli 2017), Carfilzomib (19. Januar 2017 und 2. Juni 2016), Elotuzumab (1. Dezember 2016)).

Begründung:

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen basieren auf einer höheren Grundgesamtheit, welche mit Unsicherheiten behaftet ist und tendenziell eine Überschätzung darstellt. Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus den vorherigen Beschlüssen zum multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

- b) Daratumumab 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.

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss zur Nutzenbewertung von Daratumumab vom 1. Dezember 2016 zugrunde gelegt.

Begründung:

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegte Spanne für die Patientenzahlen liegt mit geringfügiger Abweichung im Bereich der Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss und stellt nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

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 Darzalex[®] (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2018):

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 multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und einen Patientenausweis 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). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

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

Behandlungsdauer:

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

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Daratumumab Monotherapie</i>				
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 Beh. ²	1	23
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. ²	1	13
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	21 Beh. ²	1	21
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. ²	1	13
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason ³	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	53
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
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 Beh. ²	1	23
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. ²	1	13

² Beh. = Behandlungen

³ An den Tagen der Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason ⁴	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7) <u>Folgejahr</u> 3	<u>1. Jahr</u> 29 <u>Folgejahr</u> 39
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab dem 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus:</u> 12 <u>ab dem 5. Zyklus:</u> <u>Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

⁴ An den Tagen der Daratumumab-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion und 20 mg als Postmedikation am Tag nach der Infusion gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab dem 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab dem 3. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab dem 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 (je 28 mg) Tag 8, 22 (je 40 mg) 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 (mit 28 mg) <u>ab dem 3. Zyklus:</u> 2 (mit 28 mg) 2 (mit 40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 (mit 28 mg) 22 (mit 40 mg) <u>Folgejahr</u> 26 (mit 28 mg) 26 (mit 40 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)⁵				
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 21 - Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Prednison	Tag 1 – 4 21 - Tage Zyklus	17 Zyklen	4	68
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison⁶</i>				
Melphalan	Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
Prednison	Tag 1 – 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

⁵ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft einige mögliche Therapieschemata dargestellt.

⁶ Es wird ein 4-Wöchiger Behandlungszyklus (28-Tage Zyklus) angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus:</u> 12 <u>ab dem 5. Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab dem 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab dem 3. Zyklus:</u> <u>Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab dem 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 (je 28 mg) Tag 8, 22 (je 40 mg) 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 (mit 28 mg) <u>ab dem 3. Zyklus:</u> <u>Zyklus:</u> 2 (mit 28 mg) 2 (mit 40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 (mit 28 mg) 22 (mit 40 mg) <u>Folgejahr</u> 26 (mit 28 mg) 26 (mit 40 mg)
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

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). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1220,8 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 69 DFL, 400 mg 23 DFL, 100 mg <u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1220,8 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 21 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 63 DFL, 400 mg 21 DFL, 100 mg <u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	32	32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason ³	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 TAB, 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1220,8 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 69 DFL, 400 mg 23 DFL, 100 mg <u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason ⁴	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 29 <u>Folgejahr</u> 39	<u>1. Jahr</u> 29 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 39 TAB, 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	32	32 DFL, 3,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	56,7 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 DFL, 50 mg 8 DFL, 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 52 TAB, 40 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 TAB, 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	763 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 DFL, 400 mg <u>Folgejahr</u> 52 DFL, 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	28 mg 40 mg	28 mg 40 mg	1 x 8 mg 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg) <u>Folgejahr</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 TAB, 8 mg 30 TAB, 20 mg 22 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 26 TAB, 8 mg 26 TAB, 20 mg 26 TAB, 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)⁵					
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>					
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	1890 mg	2 x 1000 mg	17	34 DFL, 1000 mg
Prednison	2 mg/kg	152,6 mg	3 x 50 mg	68	204 TAB, 50 mg
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison</i>					
Melphalan	0,25 mg/kg	19,1 mg	10 x 2 mg	52	520 FTA, 2 mg
Prednison	2 mg/kg	152,6 mg	3 x 50 mg	52	156 TAB, 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 TAB, 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 52 TAB, 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	763 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 DFL, 400 mg <u>Folgejahr</u> 52 DFL, 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	28 mg 40 mg	28 mg 40 mg	1 x 8 mg 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg), <u>Folgejahr</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 TAB, 8 mg 30 TAB, 20 mg 22 TAB, 40 mg <u>Folgejahr</u> 26 TAB, 8 mg 26 TAB, 20 mg 26 TAB, 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
HKP: Hartkapseln, TAB: Tablette, DFL: Durchstechflaschen, FTA: Filmtablette					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Daratumumab Monotherapie</i>		
Daratumumab	2.121,40 € 400 mg, 1 DFL	2.001,75 € [1,77 ⁷ € ⁷ ; 117,88 € ⁸]
	543,26 € 100 mg, 1 DFL	512,02 € [1,77 € ⁷ ; 29,47 € ⁸]
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>		
Daratumumab	2.121,40 € 400 mg, 1 DFL	2.001,75 € [1,77 ⁷ €; 117,88 € ⁸]
	543,26 € 100 mg, 1 DFL	512,02 € [1,77 € ⁷ ; 29,47 € ⁸]
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € ⁷ ; 125,14 € ⁸]

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason	118,55 € ⁹ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁷ ; 8,51 € ⁸]
	32,08 € ⁹ 20 mg, 10 TAB	28,64 € [1,77 € ⁷ ; 1,67 € ⁸]
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Daratumumab	2.121,40 € 400 mg, 1 DFL	2.001,75 € [1,77 € ⁷ ; 117,88 € ⁸]
	543,26 € 100 mg, 1 DFL	512,02 € [1,77 € ⁷ ; 29,47 € ⁸]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 [1,77 € ⁷ ; 451,29 € ⁸]
Dexamethason	187,70 € ⁹ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁷ ; 13,98 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)		
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € ⁷ ; 125,14 € ⁸]
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	1.865,75 € 50 mg, 1 DFL	1.725,21 € [1,77 € ⁷ ; 138,77 € ⁸]
	752,38 € 20 mg, 1 DFL	698,87 € [1,77 € ⁷ ; 51,74 € ⁸]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>		
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ⁷ ; 451,29 € ⁸]
Dexamethason	187,70 € ⁹ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁷ ; 13,98 € ⁸]
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € ⁷ ; 125,14 € ⁸]
Dexamethason	118,55 € ⁹ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁷ ; 8,51 € ⁸]
	53,75 € ⁹ 20 mg, 20 TAB	48,60 € [1,77 € ⁷ ; 3,38 € ⁸]
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Elotuzumab	1.557,58 € 400 mg, 1 DFL	1.470,13 € [1,77 € ⁷ ; 85,68 € ⁸]

⁹ Festbetrag (Stufe I)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ⁷ ; 451,29 € ⁸]
Dexamethason	123,07 € ⁹ 8 mg, 100 TAB	112,43 € [1,77 € ⁷ ; 8,87 € ⁸]
	118,55 € ⁹ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁷ ; 8,51 € ⁸]
	187,70 € ⁹ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁷ ; 13,98 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ⁹		
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>		
Cyclophosphamid	123,64 € 1000 mg, 6 DFL	115,63 € [1,77 € ⁷ ; 6,24 € ⁸]
Prednison	67,72 € ⁹ 50 mg, 50 TAB	61,46 € [1,77 € ⁷ ; 4,49 € ⁸]
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison</i>		
Melphalan ¹⁰	162,70 € 2 mg, 50 FTA	86,31 € [1,77 € ⁷ ; 74,62 € ⁸]
Prednison	67,72 € ⁹ 50 mg, 50 TAB	61,46 € [1,77 € ⁷ ; 4,49 € ⁸]
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € ⁷ ; 125,14 € ⁸]
Dexamethason	118,55 € ⁹ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁷ ; 8,51 € ⁸]
	53,75 € ⁹ 20 mg, 20 TAB	48,60 € [1,77 € ⁷ ; 3,38 € ⁸]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>		
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ⁷ ; 451,29 € ⁸]
Dexamethason	187,70 € ⁹ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁷ ; 13,98 € ⁸]
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Elotuzumab	1.557,58 € 400 mg, 1 DFL	1.470,13 € [1,77 € ⁷ ; 85,68 € ⁸]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € ⁷ ; 451,29 € ⁸]

¹⁰ Solitäres Fertigarzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason	123,07 € ⁹ 8 mg, 100 TAB	112,43 € [1,77 € ⁷ ; 8,87 € ⁸]
	118,55 € ⁹ 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € ⁷ ; 8,51 € ⁸]
	187,70 € ⁹ 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € ⁷ ; 13,98 € ⁸]
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
HKP: Hartkapseln, TAB: Tablette, DFL: Durchstechflaschen, FTA: Filmtablette		

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{7,8}	Kosten pro Leistung ¹¹	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Prämedikation¹²					
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
Methylprednisolon 100 mg, i.v.	22,67 € 1 x 125 mg	18,17 € (1,77 €; 2,73 €)	18,17 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 417,91 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 236,21 €

¹¹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹² Laut Fachinformation zu Darzalex® (Stand: April 2017)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{7,8}	Kosten pro Leistung ¹³	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Paracetamol ¹⁴ 500 - 1000 mg, oral	12,55 € ¹⁵ 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 € 0,12 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 4,90 € - 6,05 €
	13,82 € ¹⁵ 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 € 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 2,77 € - 3,42 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ¹⁶	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 € 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 133,03 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 75,19 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € ¹⁵ 10 x 4 mg	14,38 € (1,77 € 0,44 €)	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 150,99 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 93,47 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1000 mg, oral	12,55 € ¹⁵ 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 € 0,12 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 4,48 € - 5,52 €
	13,82 € ¹⁵ 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 € 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 2,77 € - 3,42 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ¹⁶	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 € 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 121,46 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 75,19 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € ¹⁵ 10 x 4 mg	14,38 € (1,77 € 0,44 €)	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 165,37 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 93,47 €

¹³ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹⁴ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

¹⁵ Festbetrag (Stufe I)

¹⁶ 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).

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{7,8}	Kosten pro Leistung ¹⁷	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1000 mg, oral	12,55 € ¹⁵ 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 €; 0,12 €)	0,21 € – 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 4,90 € - 6,05 €
	13,82 € ¹⁵ 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 €; 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 2,77 € - 3,42 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ¹⁶	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 133,03 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 75,19 €
Postmedikation¹²					
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
Methylprednisolon 20 mg, oral	29,01 € ¹⁸ 100 x 4 mg	25,81 € (1,77 €; 1,43 €)	1,29 €	<u>1. Jahr</u> 46	<u>1. Jahr</u> 59,36 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 33,55 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Dexamethason 20 mg, oral	118,55 € ¹⁵ 50 x 20 mg	108,27 € (1,77 €; 8,51 €)	2,17 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 49,80 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 28,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)					
Prämedikation¹⁹					
<i>Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,05 € ¹⁵ 10 x 8 mg	17,56 € (1,77 €; 0,72 €)	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,68 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 45,66 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ¹⁶	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 173,52 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 150,38 €

¹⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹⁸ Festbetrag (Stufe III)

¹⁹ Laut Fachinformation zu Empliciti® (Stand: Juli 2017)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{7,8}	Kosten pro Leistung ²⁰	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Ranitidin 150 mg, oral	19,85 € ²¹ 100 x 150 mg	17,38 € (1,77€, 0,70 €)	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 5,21 € <u>Folgejahr</u> 4,52 €
Paracetamol ¹⁴ 500 - 1000 mg, oral	12,55 € ¹⁵ 50 x 500 mg 13,82 € ¹⁵ 45 x 1000 mg	10,66 € (1,77 € 0,12 €) 11,83 € (1,77 € 0,22 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 6,40 € - 7,89 € <u>Folgejahr</u> 5,54 € - 6,84 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

Sonstige GKV-Leistungen:

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 unterschrieben 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.

²⁰ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

²¹ Festbetrag (Stufe II)

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Juni 2017 bzw. 2. Juni 2017, eingegangen am 1. Juni 2017 bzw. 2. Juni 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. Juli 2017 statt.

Am 15. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 8. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

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 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2018 30. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2018

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 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 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 1. Februar 2018 (BAnz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt:

Daratumumab

Beschluss vom: 15. Februar 2018
In Kraft getreten am: 15. Februar 2018
BAnz AT 15.03.2018 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2017):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- d) Daratumumab 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

- Studie POLLUX:
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
- Studie CASTOR:
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Mortalität					
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 30.06.2016)					
POLLUX	286	n.e. 40 (14,0)	283	n.e. 56 (19,8)	0,63 [0,42; 0,95] 0,027 ^{b)}
CASTOR	251	n.e. 37 (14,7)	247	n.e. 58 (23,5)	0,63 [0,42; 0,96] 0,029 ^{b)}
Metaanalyse					0,63 [0,47; 0,84] 0,002 ^{d)}

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-40) und dem Addendum (A18-03), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{e)f)} (2. Datenschnitt: 30.06.2016)					
POLLUX	286	n. e. [n.a.; n.a.] 66 (23,1)	283	17,51 [13,93; n.a.] 135 (47,7)	0,37 [0,28; 0,50] < 0,0001
CASTOR	251	n.e. [12,56; n.a.] 100 (39,8)	247	7,06 [6,21; 7,66] 177 (71,7)	0,33 [0,26; 0,43] < 0,0001
EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) (1. Datenschnitt: 07.03.2016/11.01.2016) ^{g)}					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte					
POLLUX	286	3,8 [k. A.] 170 (59,4)	283	3,7 [k. A.] 166 (58,7)	0,97 [0,78; 1,21] 0,780
CASTOR	251	2,8 [k. A.] 142 (56,6)	247	2,9 [k. A.] 136 (55,1)	1,00 [0,79; 1,28] 0,981
Metaanalyse					0,98 [0,84; 1,16] 0,841 ^{d)}
Verschlechterung ≥ 10 Punkte					
POLLUX	286	4,9 [k. A.] 152 (53,1)	283	4,7 [k. A.] 149 (52,7)	0,97 [0,77; 1,21] 0,759
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 127 (50,6)	247	3,5 [k. A.] 121 (49,0)	0,97 [0,75; 1,25] 0,796
Metaanalyse					0,97 [0,82; 1,15] 0,724 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Symptomatik (1. Datenschnitt: 07.03.2016/11.01.2016) ^{g)}					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
POLLUX	286	1,9 [k. A.] 186 (65,0)	283	2,0 [k. A.] 181 (64,0)	1,11 [0,90; 1,36] 0,341
CASTOR	251	1,6 [k. A.] 166 (66,1)	247	2,1 [k. A.] 146 (59,1)	1,11 [0,88; 1,39] 0,389
Metaanalyse					1,11 [0,95; 1,29] 0,182 ^{d)}
Übelkeit / Erbrechen					
POLLUX	286	13,9 [k. A.] 117 (40,9)	283	10,3 [k. A.] 121 (42,8)	0,86 [0,66; 1,11] 0,249
CASTOR	251	7,3 [k. A.] 99 (39,4)	247	k. A. - 74 (30,0)	1,22 [0,90; 1,66] 0,195
Metaanalyse					1,0 [0,82; 1,21] 0,966 ^{d)}
Schmerzen					
POLLUX	286	5,6 [k. A.] 143 (50,0)	283	5,6 [k. A.] 159 (56,2)	0,89 [0,70; 1,11] 0,298
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 141 (56,2)	247	3,7 [k. A.] 121 (49,0)	1,01 [0,79; 1,29] 0,954
Metaanalyse					0,94 [0,80; 1,12] 0,505 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Dyspnoe					
POLLUX	286	5,5 [k. A.] 152 (53,1)	283	5,7 [k. A.] 147 (51,9)	1,06 [0,84; 1,34] 0,607
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 131 (52,2)	247	2,9 [k. A.] 125 (50,6)	0,93 [0,73; 1,19] 0,571
Metaanalyse					1,00 [0,84; 1,18] 0,961 ^{d)}
Schlaflosigkeit					
POLLUX	286	6,6 [k. A.] 144 (50,3)	283	3,7 [k. A.] 157 (55,5)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
CASTOR	251	2,4 [k. A.] 134 (53,4)	247	2,9 [k. A.] 117 (47,4)	1,05 [0,81; 1,34] 0,731
Metaanalyse					0,91 [0,76; 1,07] 0,255 ^{d)}
Appetitlosigkeit					
POLLUX	286	7,2 [k. A.] 141 (49,3)	283	10,2 [k. A.] 128 (45,2)	1,08 [0,85; 1,38] 0,536
CASTOR	251	5,0 [k. A.] 119 (47,4)	247	5,9 [k. A.] 97 (39,3)	1,10 [0,83; 1,44] 0,510
Metaanalyse					1,09 [0,90; 1,31] 0,370 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Obstipation					
POLLUX	286	4,7 [k. A.] 145 (50,7)	283	3,3 [k. A.] 157 (55,5)	0,87 [0,69; 1,10] 0,242
CASTOR	251	k. A. - 99 (39,4)	247	7,3 [k. A.] 93 (37,7)	1,00 [0,75; 1,33] 0,986
Metaanalyse					0,92 [0,77; 1,10] 0,364 ^{d)}
Diarrhö					
POLLUX	286	5,6 [k. A.] 159 (55,6)	283	5,7 [k. A.] 152 (53,7)	1,00 [0,79; 1,25] 0,968
CASTOR	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	6,9 [k. A.] 90 (36,4)	1,12 [0,84; 1,49] 0,436
Metaanalyse					1,05 [0,87; 1,25] 0,628 ^{d)}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 07.03.2016/11.01.2016)^{g)}					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
allgemeiner Gesundheitszustand					
POLLUX	286	4,7 [k. A.] 153 (53,5)	283	4,7 [k. A.] 155 (54,8)	0,96 [0,76; 1,20] 0,701
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 123 (49,0)	247	3,7 [k. A.] 122 (49,4)	0,94 [0,73; 1,21] 0,625
Metaanalyse					0,95 [0,80; 1,13] 0,561 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
körperliche Funktion					
POLLUX	286	5,9 [k. A.] 147 (51,4)	283	7,5 [k. A.] 136 (48,1)	1,09 [0,86; 1,38] 0,484
CASTOR	251	4,3 [k. A.] 129 (51,4)	247	4,2 [k. A.] 118 (47,8)	0,93 [0,72; 1,20] 0,576
Metaanalyse					1,01 [0,85; 1,20] 0,884 ^{d)}
Rollenfunktion					
POLLUX	286	3,7 [k. A.] 171 (59,8)	283	3,1 [k. A.] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,14] 0,446
CASTOR	251	2,3 [k. A.] 152 (60,6)	247	2,8 [k. A.] 133 (53,8)	1,17 [0,93; 1,49] 0,188
Metaanalyse					1,03 [0,88; 1,20] 0,745 ^{d)}
emotionale Funktion					
POLLUX	286	6,6 [k. A.] 136 (47,6)	283	7,8 [k. A.] 134 (47,3)	1,04 [0,82; 1,32] 0,753
CASTOR	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	4,4 [k. A.] 113 (45,7)	0,82 [0,63; 1,08] 0,151
Metaanalyse					0,94 [0,78; 1,12] 0,476 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
soziale Funktion					
POLLUX	286	3,8 [k. A.] 161 (56,3)	283	2,9 [k. A.] 175 (61,8)	0,80 [0,64; 0,995] 0,045 AD = +0,9 Monate
CASTOR	251	3,0 [k. A.] 152 (60,6)	247	3,0 [k. A.] 129 (52,2)	1,11 [0,87; 1,41] 0,390
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,09] 0,373 ^{d)}
kognitive Funktion					
POLLUX	286	4,9 [k. A.] 159 (55,6)	283	4,6 [k. A.] 162 (57,2)	0,93 [0,74; 1,16] 0,505
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 142 (56,6)	247	3,4 [k. A.] 125 (50,6)	0,95 [0,74; 1,22] 0,690
Metaanalyse					0,94 [0,79; 1,11] 0,460 ^{d)}
Unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt: 30.06.2016)					
Unerwünschte Ereignisse (Gesamt) ¹⁾					
POLLUX	283	k. A. 279 (98,6)	281	k. A. 274 (97,5)	–
CASTOR	243	k. A. 240 (98,8)	237	k. A. 226 (95,4)	–

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3–4)					
POLLUX	283	1,0 [k. A.] 235 (83,0)	281	3,4 [k. A.] 210 (74,7)	1,39 [1,15; 1,68] < 0,001 AD = -2,4 Monate
CASTOR	243	1,2 [k. A.] 193 (79,4)	237	1,9 [k. A.] 149 (62,9)	1,42 ^{h)} [1,14; 1,77] 0,002 AD = -0,7 Monate
Metaanalyse					1,40 [1,22; 1,62] < 0,001 ^{d)}
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
POLLUX	283	14,3 [k. A.] 153 (54,1)	281	16,8 [k. A.] 126 (44,8)	1,14 ^{h)} [0,90; 1,44] 0,290
CASTOR	243	14,1 [k. A.] 118 (48,6)	237	n. e. [k. A.] 81 (34,2)	1,24 ^{h)} [0,92; 1,65] 0,153
Metaanalyse					1,18 [0,98; 1,42] 0,079 ^{d)}
Abbruch wegen UE (alle Wirkstoffkomponenten)					
POLLUX	283	- 24 (8,5)	281	n. e. 24 (8,5)	RR: 0,99 [0,58; 1,71] > 0,999 ⁱ⁾
CASTOR	243	- 22 (9,1)	237	- 22 (9,3)	RR: 0,98 [0,56; 1,71] > 0,999 ⁱ⁾
Metaanalyse					0,98 [0,67; 1,45] 0,937 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Abbruch wegen UE (eine Wirkstoffkomponente) ¹⁾					
POLLUX	Keine Daten verfügbar				
CASTOR	243	– 40 (16,5)	237	– 39 (16,5)	RR: 1,00 [0,67; 1,50] ¹⁾ > 0,999 ¹⁾
Spezifische unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt: 30.06.2016)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
POLLUX	283	1,28 [k. A.] 220 (77,7)	281	6,37 [k. A.] 174 (61,9)	1,59 [1,29; 1,94] < 0,001 AD = -5,09 Monate
CASTOR	243	3,75 [k. A.] 155 (63,8)	237	k. A. - 111 (46,8)	1,38 [1,08; 1,77] 0,012
Metaanalyse					1,50 [1,28; 1,76] < 0,001 ^{d)}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum					
POLLUX	283	2,56 [k. A.] 176 (62,2)	281	k. A. - 118 (42,0)	1,94 [1,52; 2,47] < 0,001
CASTOR	243	3,5 [k. A.] 137 (56,4)	237	k. A. - 78 (32,9)	2,12 [1,58; 2,84] < 0,001
Metaanalyse					2,01 [1,67; 2,42] < 0,001 ^{d)}
febrile Neutropenie					
POLLUX	283	k. A. 16 (5,7)	281	k. A. 7 (2,5)	2,11 [0,87; 5,13] 0,100
CASTOR	243	k. A. 4 (1,6)	237	k. A. 1 (0,4)	3,93 [0,44; 35,24] 0,221
Metaanalyse					2,30 [1,01; 5,25] 0,047 ^{d)}

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Periphere sensorische Neuropathie ¹⁾					
POLLUX	Keine Daten verfügbar				
CASTOR	243	5,6 [k. A.] 120 (49,4)	237	7,5 [k. A.] 90 (38,0)	1,18 ^{h)} [0,89; 1,55] 0,251
<p>a) Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib (nein vs. ja), wenn nicht anders angegeben.</p> <p>b) p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib (nein vs. ja).</p> <p>c) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>d) Metaanalyse, Modell mit festen Effekten.</p> <p>e) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>f) Keine Metaanalyse vorhanden.</p> <p>g) Daten für den 1. Datenschnitt dargestellt; für den 2. Datenschnitt liegen keine Daten vor.</p> <p>h) Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren.</p> <p>i) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).</p> <p>j) asymptotisch.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n.e.: nicht erreicht; n.a.: nicht abschätzbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

b) Daratumumab 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.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

c) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

ca. 4.700 – 7.000 Patienten

d) Daratumumab 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.

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® (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2018):

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, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und einen Patientenausweis 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). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten²:

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	149.897,21 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	99,73 €
Gesamt	246.965,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	353,10 € - 354,25 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136.862,67 €
Bortezomib	48.522,88 €
Dexamethason	136,91 €
Gesamt	185.522,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	276,93 € - 277,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	48.522,88 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19.392,64 €
Gesamt	67.915,52 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97.257,83 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	24.261,44 € - 48.522,88 €
Dexamethason	97,20 € - 156,87 €
Gesamt	24.358,64 € - 48.679,75 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	174,35 €

² Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	185.351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € - 239,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

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	21 - 23	1.491 € - 1.633 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2.592 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	<u>1. – 2. Zyklus</u> 4 <u>ab dem 3. Zyklus</u> 2	30	2.130 €

- b) Daratumumab 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	149.897,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	615,18 € - 616,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie³:	
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>	
Cyclophosphamid	655,24 €
Prednison	250,76 €
Gesamt	906,00 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison</i>	
Melphalan	897,62 €
Prednison	191,76 €
Gesamt	1.089,38 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	24.261,44 € - 48.522,88 €
Dexamethason	97,20 € - 156,87 €
Gesamt	24.358,64 € - 48.679,75 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97.257,83 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	174,35 €
Gesamt	185.351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € - 239,30 €
<i>Best-Supportive-Care</i>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

³ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft einige mögliche Therapieschemata dargestellt.

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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2 - 4	16 - 48	1.296 € - 3.888 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	<u>1. – 2. Zyklus</u> 4 <u>ab dem 3. Zyklus</u> 2	30	2.130 €

II. Inkrafttreten

- a. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Februar 2018 in Kraft.
- b. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:
 - a) Die zu der Patientengruppe a) „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Oktober 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

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
(neues Anwendungsgebiet;
Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze)**

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 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 1. Februar 2018 (BANz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BANz AT 12.12.2016 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt:

Daratumumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2017):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Daratumumab 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

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



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

– Studie POLLUX:

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

– Studie CASTOR:

Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 30. Juni 2016)					
POLLUX	286	n. e. 40 (14,0)	283	n. e. 56 (19,8)	0,63 [0,42; 0,95] 0,027 ^b
CASTOR	251	n. e. 37 (14,7)	247	n. e. 58 (23,5)	0,63 [0,42; 0,96] 0,029 ^b
Metaanalyse					0,63 [0,47; 0,84] 0,002 ^d
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{e, f} (2. Datenschnitt: 30. Juni 2016)					
POLLUX	286	n. e. [n. a.; n. a.] 66 (23,1)	283	17,51 [13,93; n. a.] 135 (47,7)	0,37 [0,28; 0,50] < 0,0001
CASTOR	251	n. e. [12,56; n. a.] 100 (39,8)	247	7,06 [6,21; 7,66] 177 (71,7)	0,33 [0,26; 0,43] < 0,0001
EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) (1. Datenschnitt: 7. März 2016/11. Januar 2016) ^g					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte					
POLLUX	286	3,8 [k. A.] 170 (59,4)	283	3,7 [k. A.] 166 (58,7)	0,97 [0,78; 1,21] 0,780
CASTOR	251	2,8 [k. A.] 142 (56,6)	247	2,9 [k. A.] 136 (55,1)	1,00 [0,79; 1,28] 0,981
Metaanalyse					0,98 [0,84; 1,16] 0,841 ^d
Verschlechterung ≥ 10 Punkte					
POLLUX	286	4,9 [k. A.] 152 (53,1)	283	4,7 [k. A.] 149 (52,7)	0,97 [0,77; 1,21] 0,759
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 127 (50,6)	247	3,5 [k. A.] 121 (49,0)	0,97 [0,75; 1,25] 0,796

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-40) und dem Addendum (A18-03), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) (1. Datenschnitt: 7. März 2016/11. Januar 2016) ^g					
Metaanalyse					0,97 [0,82; 1,15] 0,724 ^d
Symptomatik (1. Datenschnitt: 7. März 2016/11. Januar 2016) ^g					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
POLLUX	286	1,9 [k. A.] 186 (65,0)	283	2,0 [k. A.] 181 (64,0)	1,11 [0,90; 1,36] 0,341
CASTOR	251	1,6 [k. A.] 166 (66,1)	247	2,1 [k. A.] 146 (59,1)	1,11 [0,88; 1,39] 0,389
Metaanalyse					1,11 [0,95; 1,29] 0,182 ^d
Übelkeit/Erbrechen					
POLLUX	286	13,9 [k. A.] 117 (40,9)	283	10,3 [k. A.] 121 (42,8)	0,86 [0,66; 1,11] 0,249
CASTOR	251	7,3 [k. A.] 99 (39,4)	247	k. A. – 74 (30,0)	1,22 [0,90; 1,66] 0,195
Metaanalyse					1,0 [0,82; 1,21] 0,966 ^d
Schmerzen					
POLLUX	286	5,6 [k. A.] 143 (50,0)	283	5,6 [k. A.] 159 (56,2)	0,89 [0,70; 1,11] 0,298
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 141 (56,2)	247	3,7 [k. A.] 121 (49,0)	1,01 [0,79; 1,29] 0,954
Metaanalyse					0,94 [0,80; 1,12] 0,505 ^d
Dyspnoe					
POLLUX	286	5,5 [k. A.] 152 (53,1)	283	5,7 [k. A.] 147 (51,9)	1,06 [0,84; 1,34] 0,607
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 131 (52,2)	247	2,9 [k. A.] 125 (50,6)	0,93 [0,73; 1,19] 0,571
Metaanalyse					1,00 [0,84; 1,18] 0,961 ^d



Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Schlaflosigkeit					
POLLUX	286	6,6 [k. A.] 144 (50,3)	283	3,7 [k. A.] 157 (55,5)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
CASTOR	251	2,4 [k. A.] 134 (53,4)	247	2,9 [k. A.] 117 (47,4)	1,05 [0,81; 1,34] 0,731
Metaanalyse					0,91 [0,76; 1,07] 0,255 ^d
Appetitlosigkeit					
POLLUX	286	7,2 [k. A.] 141 (49,3)	283	10,2 [k. A.] 128 (45,2)	1,08 [0,85; 1,38] 0,536
CASTOR	251	5,0 [k. A.] 119 (47,4)	247	5,9 [k. A.] 97 (39,3)	1,10 [0,83; 1,44] 0,510
Metaanalyse					1,09 [0,90; 1,31] 0,370 ^d
Obstipation					
POLLUX	286	4,7 [k. A.] 145 (50,7)	283	3,3 [k. A.] 157 (55,5)	0,87 [0,69; 1,10] 0,242
CASTOR	251	k. A. – 99 (39,4)	247	7,3 [k. A.] 93 (37,7)	1,00 [0,75; 1,33] 0,986
Metaanalyse					0,92 [0,77; 1,10] 0,364 ^d
Diarrhö					
POLLUX	286	5,6 [k. A.] 159 (55,6)	283	5,7 [k. A.] 152 (53,7)	1,00 [0,79; 1,25] 0,968
CASTOR	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	6,9 [k. A.] 90 (36,4)	1,12 [0,84; 1,49] 0,436
Metaanalyse					1,05 [0,87; 1,25] 0,628 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 7. März 2016/11. Januar 2016)^g					
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
allgemeiner Gesundheitszustand					
POLLUX	286	4,7 [k. A.] 153 (53,5)	283	4,7 [k. A.] 155 (54,8)	0,96 [0,76; 1,20] 0,701



Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 123 (49,0)	247	3,7 [k. A.] 122 (49,4)	0,94 [0,73; 1,21] 0,625
Metaanalyse					0,95 [0,80; 1,13] 0,561 ^d
körperliche Funktion					
POLLUX	286	5,9 [k. A.] 147 (51,4)	283	7,5 [k. A.] 136 (48,1)	1,09 [0,86; 1,38] 0,484
CASTOR	251	4,3 [k. A.] 129 (51,4)	247	4,2 [k. A.] 118 (47,8)	0,93 [0,72; 1,20] 0,576
Metaanalyse					1,01 [0,85; 1,20] 0,884 ^d
Rollenfunktion					
POLLUX	286	3,7 [k. A.] 171 (59,8)	283	3,1 [k. A.] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,14] 0,446
CASTOR	251	2,3 [k. A.] 152 (60,6)	247	2,8 [k. A.] 133 (53,8)	1,17 [0,93; 1,49] 0,188
Metaanalyse					1,03 [0,88; 1,20] 0,745 ^d
emotionale Funktion					
POLLUX	286	6,6 [k. A.] 136 (47,6)	283	7,8 [k. A.] 134 (47,3)	1,04 [0,82; 1,32] 0,753
CASTOR	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	4,4 [k. A.] 113 (45,7)	0,82 [0,63; 1,08] 0,151
Metaanalyse					0,94 [0,78; 1,12] 0,476 ^d
soziale Funktion					
POLLUX	286	3,8 [k. A.] 161 (56,3)	283	2,9 [k. A.] 175 (61,8)	0,80 [0,64; 0,995] 0,045 AD = + 0,9 Monate
CASTOR	251	3,0 [k. A.] 152 (60,6)	247	3,0 [k. A.] 129 (52,2)	1,11 [0,87; 1,41] 0,390
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,09] 0,373 ^d



Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
kognitive Funktion					
POLLUX	286	4,9 [k. A.] 159 (55,6)	283	4,6 [k. A.] 162 (57,2)	0,93 [0,74; 1,16] 0,505
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 142 (56,6)	247	3,4 [k. A.] 125 (50,6)	0,95 [0,74; 1,22] 0,690
Metaanalyse					0,94 [0,79; 1,11] 0,460 ^d
Unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt: 30. Juni 2016)					
Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)^f					
POLLUX	283	k. A. 279 (98,6)	281	k. A. 274 (97,5)	–
CASTOR	243	k. A. 240 (98,8)	237	k. A. 226 (95,4)	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 – 4)					
POLLUX	283	1,0 [k. A.] 235 (83,0)	281	3,4 [k. A.] 210 (74,7)	1,39 [1,15; 1,68] < 0,001 AD = – 2,4 Monate
CASTOR	243	1,2 [k. A.] 193 (79,4)	237	1,9 [k. A.] 149 (62,9)	1,42 ^h [1,14; 1,77] 0,002 AD = – 0,7 Monate
Metaanalyse					1,40 [1,22; 1,62] < 0,001 ^d
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
POLLUX	283	14,3 [k. A.] 153 (54,1)	281	16,8 [k. A.] 126 (44,8)	1,14 ^h [0,90; 1,44] 0,290
CASTOR	243	14,1 [k. A.] 118 (48,6)	237	n. e. [k. A.] 81 (34,2)	1,24 ^h [0,92; 1,65] 0,153
Metaanalyse					1,18 [0,98; 1,42] 0,079 ^d
Abbruch wegen UE (alle Wirkstoffkomponenten)					
POLLUX	283	– 24 (8,5)	281	n. e. 24 (8,5)	RR: 0,99 [0,58; 1,71] > 0,999 ⁱ
CASTOR	243	– 22 (9,1)	237	– 22 (9,3)	RR: 0,98 [0,56; 1,71] > 0,999 ⁱ



Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
Metaanalyse					0,98 [0,67; 1,45] 0,937 ^d
Abbruch wegen UE (eine Wirkstoffkomponente) ^f					
POLLUX	Keine Daten verfügbar				
CASTOR	243	– 40 (16,5)	237	– 39 (16,5)	RR: 1,00 [0,67; 1,50] ^j > 0,999 ⁱ
Spezifische unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt: 30. Juni 2016)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
POLLUX	283	1,28 [k. A.] 220 (77,7)	281	6,37 [k. A.] 174 (61,9)	1,59 [1,29; 1,94] < 0,001 AD = – 5,09 Monate
CASTOR	243	3,75 [k. A.] 155 (63,8)	237	k. A. – 111 (46,8)	1,38 [1,08; 1,77] 0,012
Metaanalyse					1,50 [1,28; 1,76] < 0,001 ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
POLLUX	283	2,56 [k. A.] 176 (62,2)	281	k. A. – 118 (42,0)	1,94 [1,52; 2,47] < 0,001
CASTOR	243	3,5 [k. A.] 137 (56,4)	237	k. A. – 78 (32,9)	2,12 [1,58; 2,84] < 0,001
Metaanalyse					2,01 [1,67; 2,42] < 0,001 ^d
febrile Neutropenie					
POLLUX	283	k. A. 16 (5,7)	281	k. A. 7 (2,5)	2,11 [0,87; 5,13] 0,100
CASTOR	243	k. A. 4 (1,6)	237	k. A. 1 (0,4)	3,93 [0,44; 35,24] 0,221
Metaanalyse					2,30 [1,01; 5,25] 0,047 ^d
Periphere sensorische Neuropathie ^f					
POLLUX	Keine Daten verfügbar				
CASTOR	243	5,6 [k. A.] 120 (49,4)	237	7,5 [k. A.] 90 (38,0)	1,18 ^h [0,89; 1,55] 0,251



- a: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib (nein vs. ja), wenn nicht anders angegeben.
- b: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib (nein vs. ja).
- c: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.
- d: Metaanalyse, Modell mit festen Effekten.
- e: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- f: Keine Metaanalyse vorhanden.
- g: Daten für den 1. Datenschnitt dargestellt; für den 2. Datenschnitt liegen keine Daten vor.
- h: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren.
- i: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).
- j: asymptotisch.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n. a.: nicht abschätzbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Daratumumab 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.
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
ca. 4 700 bis 7 000 Patienten
 - b) Daratumumab 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.
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[®] (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2018):

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 multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis 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). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten²:

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	149 897,21 €
Lenalidomid	96 968,95 €

² Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient				
Dexamethason	99,73 €				
Gesamt	246 965,89 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	353,10 € – 354,25 €				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	136 862,67 €				
Bortezomib	48 522,88 €				
Dexamethason	136,91 €				
Gesamt	185 522,46 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	276,93 € – 277,97 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin					
Bortezomib	48 522,88 €				
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19 392,64 €				
Gesamt	67 915,52 €				
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	96 968,95 €				
Dexamethason	288,88 €				
Gesamt	97 257,83 €				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	24 261,44 € – 48 522,88 €				
Dexamethason	97,20 € – 156,87 €				
Gesamt	24 358,64 € – 48 679,75 €				
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	88 207,80 €				
Lenalidomid	96 968,95 €				
Dexamethason	174,35 €				
Gesamt	185 351,10 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € – 239,30 €				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2018)					
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	21 – 23	1 491 € – 1 633 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 32	1 296 € – 2 592 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus 4 ab dem 3. Zyklus 2	30	2 130 €

- b) Daratumumab 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	149 897,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	615,18 € – 616,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie³:	
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison	
Cyclophosphamid	655,24 €
Prednison	250,76 €
Gesamt	906,00 €
Melphalan in Kombination mit Prednison	
Melphalan	897,62 €
Prednison	191,76 €
Gesamt	1 089,38 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	24 261,44 € – 48 522,88 €
Dexamethason	97,20 € – 156,87 €
Gesamt	24 358,64 € – 48 679,75 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97 257,83 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 207,80 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	174,35 €
Gesamt	185 351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € – 239,30 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2018)

³ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft einige mögliche Therapieschemata dargestellt.



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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2 – 4	16 – 48	1 296 € – 3 888 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus 4 ab dem 3. Zyklus 2	30	2 130 €

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2018 in Kraft.
- Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:
Die zu der Patientengruppe zu Buchstabe a „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Oktober 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 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 Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab \(Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze\)](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).

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 2017-08-15-D-310)

- [Modul 1 \(377,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2035/2017-08-15_Modul1_Daratumumab.pdf)
- [Modul 2 \(385,1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2038/2017-08-15_Modul2_Daratumumab.pdf)

- **Modul 3A (998,0 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2040/2017-08-15_Modul3A_Daratumumab.pdf)
- **Modul 3B (1,7 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2041/2017-08-15_Modul3B_Daratumumab.pdf)
- **Modul 4A (3,6 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2043/2017-08-15_Modul4A_Daratumumab.pdf)
- **Modul 4B (5,0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2045/2017-08-15_Modul4B_Daratumumab.pdf)
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (9,8 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2048/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_Daratumumab-D-310.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,2 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2049/2017-08-15_Informationen-zVT_Daratumumab-D-310.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex®)

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.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ist:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,5 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG-Daratumumab-D-310.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2017
- Mündliche Anhörung: 08.01.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2018 [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)

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 **06.12.2017** 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?subject=Stellungnahme%20-%20Daratumumab%20-%202017-08-15-D-310>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Daratumumab - 2017-08-15-D-310). 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.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze) - Gemeinsamer Bundesausschuss
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 08.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2018 unter 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: Mitte Februar 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/234/>)
- [Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren eingestellt\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/290/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.01.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 22.12.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	06.12.2017
Amgen GmbH	29.11.2017
German-speaking Myeloma Multicenter Group	03.12.2017
medac GmbH	05.12.2017
Universitätsklinikum Würzburg	06.12.2017
Takeda GmbH	06.12.2017
vfa	06.12.2017
Celgene GmbH	06.12.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.12.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.12.2017
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.12.2017

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						
Sindern, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tomeczkowski, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisele, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Englisch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Diez, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Michailov, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Universitätsklinikum Tübingen						
Weisel, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
medac GmbH						
Meier, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Universitätsklinikum Würzburg						
Knop, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Takeda GmbH						
Stache, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Pitura, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa						
Werner, Hr. Dr..	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Celgene GmbH						
MacDonald, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Brech, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Raviendran, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	06. Dezember 2017
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 Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 15. November 2017 zu Daratumumab (Handelsname Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom (MM), die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und zu Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (IMiD) behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p>	
<p>Janssen wird insbesondere zu folgenden 4 Themen Stellung nehmen:</p> <p><u>Patientenpopulation CASTOR-Studie</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung äußert das IQWiG insbesondere Zweifel an der Eignung der Gesamtpopulation der CASTOR-Studie für eine Nutzenbewertung und verweist auf die Fachinformation von Bortezomib. Janssen zeigt, dass die Gesamtpopulation der CASTOR-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann, da in dieser Studie entsprechend der Zulassung von Bortezomib Patienten ausgeschlossen wurden, für die eine Stammzelltransplantation eine Option gewesen wäre (siehe 1).</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten auf S. 86-87</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Subgruppenanalysen POLLUX-Studie</u></p> <p>Weiterhin unterscheidet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung der POLLUX-Studie den Zusatznutzen hinsichtlich des Geschlechts und anderer Subgruppen. Janssen stellt in Frage, ob eine Unterscheidung des Zusatznutzens hinsichtlich des Geschlechts sachlich angemessen ist, denn weder zeigt sich eine Interaktion für das Geschlecht in anderen Endpunkten noch in den anderen Studien mit Daratumumab (CASTOR und SIRIUS). Es fehlt außerdem eine medizinisch-biologische Rationale für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Ähnliches gilt für die Effektmodifikationen durch andere Subgruppenmerkmale (siehe 2).</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten auf S. 90-91</p>
<p><u>Unerwünschte Ereignisse POLLUX-Studie</u></p> <p>Das IQWiG präsentiert zusätzliche Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) und leitet aufgrund derer einen höheren Schaden zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab ab. Janssen argumentiert, dass auch für den ersten Datenschnitt die vorgelegten Hazard Ratios den vom IQWiG berechneten relativen Risiken vorzuziehen sind und dass es keinen Nachweis eines höheren Schadens bei der febrilen Neutropenie oder der Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bzw. der Atemwege gibt (siehe 3).</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten auf S. 98 ff.</p>
<p><u>Vergleich SIRIUS-Studie</u></p> <p>Darüber hinaus hinterfragt das IQWiG zum einen die Recherchestrategie, die dem indirekten Vergleich von Daratumumab als Monotherapie mit der IMF-Kohorte zugrunde liegt und zum anderen gibt das Institut an, dass der Vergleich nicht geeignet sei, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Janssen erläutert die Darstellung der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Suchprofile für die Recherche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit Daratumumab und dass die verwendete Recherchestrategie geeignet ist, um zuverlässig alle relevanten Studien zu identifizieren. Die weiteren Kritikpunkte des IQWiG hinsichtlich des Vergleichs wurden aufgenommen und in einer neuen Analyse umgesetzt (siehe 4).	Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten auf S. 134 ff.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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. 17; Z 11	<p>1. Patientenpopulation CASTOR-Studie</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, und zudem der pU diese Problematik im Dossier gar nicht adressiert, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</i></p> <p><i>Die vom pU vorgelegten Daten für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben, erlauben damit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie POLLUX herangezogen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In diesem Abschnitt wird erläutert, ob und wie viele Patienten in der CASTOR-Studie ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren. Dazu werden zum einen die Einschlusskriterien der CASTOR-Studie und zum anderen internationale Leitlinien und Daten der deutschen Versorgungsrealität herangezogen.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien der CASTOR-Studie <p>Schon anhand der Einschlusskriterien der CASTOR-Studie kann geklärt werden, ob Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren. Die Eignung für eine Stammzelltransplantation wird individuell basierend auf einer Risiko-Nutzen-Abwägung bestimmt, welche Faktoren wie Schwere oder Risiko der Erkrankung, Alter, Komorbiditäten und Aktivitätsstatus einschließt. Nicht zuletzt spielen hierbei aber auch die Bedürfnisse des Patienten und seine persönliche Entscheidung eine Rolle (1). Letztlich ist zur Durchführung der Stammzelltransplantation die physische und gesundheitliche Eignung des Patienten für die Behandlung und ebenso die Eignung der Behandlung für den Patienten entscheidend. Damit die Behandlung für den Patienten geeignet ist, braucht es zwingend auch den Patientenwillen. Entscheidet sich der Patient gegen eine Stammzelltransplantation, so ist er als dafür nicht geeignet anzusehen und erhält entsprechend der Leitlinien eine Therapie für nicht geeignete Patienten.</p> <p>Somit muss für Patienten, die physisch und gesundheitlich geeignet sind, die willentliche Entscheidung gegen die Durchführung einer Stammzelltransplantation als Ein-/Ausschlusskriterium herangezogen werden, um eine Studienpopulation zu definieren, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der CASTOR-Studie sind geeignet, um eine Studienpopulation zu definieren, die Patienten einschließt, welche der Zulassung von Bortezomib entsprechen. In dem Studienprotokoll der CASTOR-Studie wurden unter Punkt 6 der Ausschlusskriterien alle Patienten ausgeschlossen, die planten eine Stammzelltransplantation zu erhalten (2).</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><i>6. Subjects planning to undergo a stem cell transplant prior to progression of disease on this study, i.e, these subjects should not be enrolled in order to reduce disease burden prior to transplant.</i></p> <p>Dieses Ausschlusskriterium bedeutet, dass alle Patienten, die die Voraussetzungen für eine Stammzelltransplantation erfüllten und sich für die Durchführung einer Stammzelltransplantation entschieden hatten, aus der CASTOR-Studie ausgeschlossen wurden.</p> <p>Durch die Teilnahme der Patienten an der CASTOR-Studie haben alle eingeschlossenen Patienten implizit eine Stammzelltransplantation als eine ungeeignete Behandlung für sich angesehen und waren daher für eine solche Therapie nicht geeignet. Darüber hinaus ist dargelegt, dass die 39 % Patienten der CASTOR-Studie, die keine vorherige Stammzelltransplantation hatten, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ebenfalls nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kamen, entweder weil die individuelle Begutachtung der Patienten weiterhin dagegensprach oder weil die Patienten, die dafür in Frage gekommen wären, diese Form der Therapie explizit für sich ausschlossen. Daher ist die gesamte Studienpopulation geeignet und kann zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinien und Versorgungsrealität <p>Selbst wenn man die Annahme machen würde, dass der explizite Patientenwunsch, keine Stammzelltransplantation erhalten zu wollen, nicht hinreichend begründet, dass dieser Patient auch als ungeeignet im Sinne der Zulassung von Bortezomib zu verstehen ist, sind internationale Leitlinien und Daten aus der deutschen</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>Versorgungsrealität zur Beurteilung heranzuziehen.</p> <p>Leitlinien</p> <p>Internationale Leitlinien der <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) und des <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) beschreiben den Einsatz der autologen Stammzelltransplantation als Therapieoption im Rezidiv für folgende Patientenpopulationen.</p> <p><i>Zweitlinien Behandlung von stammzelltransplantierten Patienten:</i></p> <p>In beiden Leitlinien wird dargelegt, dass für Patienten, die gut und lange auf eine autologe Stammzelltransplantation in der ersten Therapielinie angesprochen haben, eine solche Therapie im ersten Rezidiv erneut eine Therapieoption darstellt., wenn sie dafür geeignet sind (3, 4).</p> <p><i>Zweitlinien Behandlung von <u>nicht</u> stammzelltransplantierten Patienten:</i></p> <p>Uneinigkeit herrscht in den Leitlinien dagegen bei der Beantwortung der Frage, ob Patienten in der Rezidivsituation <u>erstmalig</u> eine autologe Stammzelltransplantation erhalten können. In den ESMO Leitlinien wird dies nicht empfohlen. In den NCCN-Leitlinien wird eine erstmalige autologe Stammzelltransplantation auch für Patienten, die keine autologe Stammzelltransplantation in der vorangegangenen ersten Therapielinie erhalten haben, in der ersten Rezidivsituation als eine Therapieoption beschrieben.</p> <p><i>Behandlung von Patienten mit zwei oder mehr Vorbehandlungen:</i></p> <p>Einigkeit zwischen den Leitlinien herrscht wiederum, dass ab der dritten Behandlungslinie eine autologe Stammzelltransplantation keine Therapieoption darstellt.</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><u>ESMO-Leitlinien</u></p> <p>In den ESMO-Leitlinien stellt eine abermalige autologe Stammzelltransplantation, nur in der ersten Rezidivsituation und nur für Patienten die bereits gut und lange auf eine Stammzelltransplantation in der ersten Therapielinie angesprochen haben, eine Therapieoption dar (Eignung der Patienten vorausgesetzt). Somit ist für Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation eine solche Therapie entsprechend der ESMO-Leitlinie keine geeignete Therapieoption. Gleicht man diese potenzielle Patientenpopulation mit der Zulassung von Bortezomib ab, so sind alle Patienten zulassungskonform eingeschlossen. Das wiederum bedeutet, dass die gesamte Studienpopulation der CASTOR-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollte.</p> <p><u>NCCN-Leitlinien</u></p> <p>In den NCCN-Leitlinien stellt abweichend von den ESMO-Leitlinien eine erstmalige autologe Stammzelltransplantation in der ersten Rezidivsituation eine Therapieoption dar (Eignung der Patienten vorausgesetzt). Daher wurde eruiert, wie hoch der Anteil an Patienten in der CASTOR-Studie (N=498) maximal sein könnte, für den eine erstmalige autologe Stammzelltransplantation in der ersten Rezidivsituation eine Therapieoption darstellt. Für diese Patienten könnte die Frage gestellt werden, ob sie entgegen der Zulassung von Bortezomib eingeschlossen wurden.</p> <p>Unstrittig ist, dass alle Patienten mit zwei und mehr Vortherapien (n=263) entsprechend beider Leitlinien nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind (5). Diese können entsprechend der Zulassung von Bortezomib behandelt werden.</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>Addiert man zu den Patienten mit zwei und mehr Vortherapien diejenigen Zweitlinienpatienten hinzu, die in der Erstlinientherapie mit einer Stammzelltransplantation behandelt wurden (n = 142) und somit auch entsprechend der Zulassung von Bortezomib behandelt werden können, so ergibt sich ein Patientenanteil von 81,3 % (n = 405), die in der CASTOR-Studie entsprechend der Zulassung von Bortezomib behandelt wurden (5). Selbst unter der Annahme, dass alle verbleibenden 93 Patienten (18,7 %) mit nur einer Vortherapie, die vorher keine Stammzelltransplantation erhalten hatten, für eine Stammzelltransplantation geeignet wären, ist der Anteil so gering, dass die gesamte Studienpopulation der CASTOR-Studie zur Nutzenbewertung heranzuziehen ist.</p> <p>Deutsche Versorgungsrealität</p> <p>Um die Frage zu klären, wie viele Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet sind, wurde untersucht, wie häufig eine Stammzelltransplantation in dieser Situation in der deutschen Versorgungsrealität vorkam.</p> <p>Angaben zum Anteil von geeigneten Patienten, die eine Stammzelltransplantation ohne vorangegangene Stammzelltransplantation erhalten haben, finden sich z. B. im Therapiemonitor Multiples Myelom (6-8). Der Therapiemonitor ist eine retrospektive Erhebung von Therapiedaten aus Universitätskliniken, außeruniversitären Kliniken und onkologischen Praxen. Durchgeführt wurde die Datenerhebung in den Jahren 2015 - 2017 an 52 Zentren.</p> <p>Dieser Erhebung kann man entnehmen, dass in dem genannten Zeitraum Daten von 1.504 Patienten erhoben wurden, die sich in der Rezidivsituation befanden (8). Von</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>diesen Patienten erhielten 21,7 % eine Stammzelltransplantation im Verlauf ihrer Erkrankung. Dabei bekamen 19,9 % der Patienten ihre erste Stammzelltransplantation bereits in der ersten Therapielinie. Nur 1,9 % aller Patienten erhielten ihre erste Stammzelltransplantation in der zweiten Therapielinie oder später. Dies zeigt, dass in der Versorgungsrealität nur ein Bruchteil der Patienten, die in der ersten Therapielinie keine Stammzelltransplantation erhielten, in der zweiten Therapielinie erstmalig eine Stammzelltransplantation erhielten.</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass eine erstmalige Stammzelltherapie in der Rezidivsituation zumindest entsprechend der europäischen ESMO-Leitlinien keine übliche Therapieoption darstellt, wird diese Therapieoption nur selten und in wenigen speziellen Fällen angewendet. Daher kann auch ohne Berücksichtigung des Patientenwunsches anhand dieser Daten davon ausgegangen werden, dass nur sehr wenige Patienten der eingeschlossenen Studienpopulation theoretisch für eine Stammzelltransplantation geeignet wären. Somit sind mit Sicherheit weit über 90 % der Studienpopulation zweifelsfrei entsprechend der Zulassung von Bortezomib in die Studie eingeschlossen worden. Daher ist die gesamte Studienpopulation der CASTOR-Studie zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Nutzenbewertung der CASTOR-Studie sollte vom IQWiG auf Basis der gesamten Studienpopulation durchgeführt werden.</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und</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>Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).</p>
S. 42, Z 3; S. 43, Z 11/21, 34	<p>2. Subgruppenanalyse POLLUX-Studie</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Für den Endpunkt Mortalität liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht vor.</i></p> <p><i>Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor.</i></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)
S. 44; Z. 9	<p><i>Für den Endpunkt Diarrhö (Zeit bis zur Verbesserung) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor.</i></p> <p><i>Für den Endpunkt körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.</i></p> <p><i>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass in den Subgruppenanalysen in der POLLUX-Studie Effektmodifikationen mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen den Behandlungsarmen vorliegen. Janssen stellt die vom Institut anhand der Subgruppenanalysen abgeleiteten Schlussfolgerungen hinsichtlich des Zusatznutzens in Frage. Werden in Subgruppenanalysen Interaktionen festgestellt, so ist zur korrekten Interpretation entscheidend, dass sie sich als eine wiederkehrende Interaktion in einer bestimmten Endpunktkategorie ausdrücken kann, oder dass diese Subgruppenvariable auch über verschiedene Studien hinweg eine Interaktion zeigen kann. Letztendlich sollte sich ein konsistentes Muster auch durch eine klinische oder medizinisch-biologische Rationale erklären, erst dann kann begründet das Vorliegen einer Effektmodifikation angenommen werden.</p> <p>Entsprechend seiner Methodik beschreibt das IQWiG in der Nutzenbewertung 6 verschiedene Interaktionen in der POLLUX-Studie. Die beobachteten Interaktionen</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>traten alle jeweils in unterschiedlichen Endpunktkategorien bzw. Merkmalen der Subgruppenvariable auf. Es besteht kein konsistentes Muster der Interaktionen bei den untersuchten Subgruppenvariablen über alle untersuchten Endpunkte.</p> <p><u>Mortalität:</u> Die Interaktion durch das Merkmal Geschlecht zeigt sich in keinen anderen Endpunkten. Ebenso trat eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht weder in anderen Studien mit dem Wirkstoff Daratumumab (CASTOR, SIRIUS), noch in anderen vergleichbaren Studien mit Patienten mit einem Multiplen Myelom auf. Medizinisch-biologisch gibt es keinen plausiblen Grund, warum der Wirkstoff Daratumumab geschlechtsabhängig eine andere Wirksamkeit haben sollte.</p> <p><u>Morbidität:</u> Die Interaktion durch das Subgruppenmerkmal ISS-Stadium II in dem Endpunkt <i>Schlaflosigkeit</i> und für die Ethnie der Kaukasier in dem Endpunkt <i>Diarrhö</i> zeigen sich nicht in anderen Morbiditätsendpunkten. Ebenso wenig treten bei diesen beiden Subgruppenmerkmalen Interaktionen in anderen Endpunktkategorien auf.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Die Interaktion durch das Subgruppenmerkmal Alter < 65 in dem Endpunkt <i>körperliche Funktion</i> zeigt sich weder in anderen Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, noch in anderen Endpunktkategorien eine Interaktion.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Die Interaktion durch das Subgruppenmerkmal ISS-Stadium I in dem Endpunkt <i>UE CTCAE Grad ≥ 3</i> zeigt sich weder in anderen Endpunkten der unerwünschten Ereignisse, noch zeigen sich in anderen Endpunktkategorien entsprechende Interaktionen.</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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen sich keine Anzeichen von Effektunterschieden in den präspezifizierten Subgruppen der CASTOR- und der POLLUX-Studie. Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur in geringer Zahl auf. Ein konsistentes Muster über verschiedene Endpunkte ist nicht zu erkennen. Aussagen zum Zusatznutzen müssen deshalb für die gesamte Studienpopulation getroffen werden.</p>	<p>In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).</p> <p>Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation</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>beider Studien herangezogen.</p> <p>Durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie verbleiben Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren.</p>
<p>S. 9, Z. 29; S. 30, Tab. 13; S. 36, Tab. 15; S. 39, Z. 29</p>	<p>3. Unerwünschte Ereignisse POLLUX-Studie</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Für die spezifischen UE Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, sowie für febrile Neutropenien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.</i></p> <p><i>Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, sowie für febrile Neutropenien</i></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><i>zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG die in die Bewertung eingegangenen patientenrelevanten Endpunkte auf. Dabei werden auch weitere spezifische UE aufgeführt. Als spezifische UE werden vom Institut neben dem <i>Preferred Term</i> (PT) der <i>febrilen Neutropenie</i>, bei dem die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) analysiert werden, auch die Systemorganklassen (<i>System Organ Class</i>, SOC) <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i> und <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> betrachtet. Da für die spezifischen UE auf Ebene der SOC nur Daten zum 1. Datenschnitt vorliegen, werden für die spezifischen UE die Daten des 1. Datenschnitts für die Bewertung des Instituts herangezogen. Das Institut erachtet dieses als angemessen, da der zeitliche Abstand zwischen den Datenschnitten kurz ist.</p> <p>In Tabelle 15 auf Seite 36 der Nutzenbewertung werden vom IQWiG selbst <i>post-hoc</i> berechnete Ergebnisse für die vom Institut gewählten spezifischen UE <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i> und <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> sowie <i>febrile Neutropenie</i> dargestellt. Als Effektmaß wird dabei vom IQWiG das Relative Risiko berechnet, was basierend auf den dem Institut vorliegenden aggregierten Daten verständlich ist. Da aufgrund von unterschiedlichen Behandlungszeiten und dadurch bedingten Zensierungen das Relative Risiko jedoch nicht das geeignete Effektmaß darstellt (9), stellt Janssen im Rahmen 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>Stellungnahme das hierfür zu verwendende Hazard Ratio für die vom Institut auf SOC-Ebene gewählten spezifischen UE <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> sowie <i>febrile Neutropenie</i> dar.</p> <p>Sowohl die Auswahl der spezifischen UE durch das IQWiG als auch die Darstellung der Ergebnisse weichen von der Auswahl und Darstellung von Janssen ab.</p> <p>Spezifische UE: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</p> <p>In der POLLUX-Studie wurden als UE von besonderem klinischen Interesse diejenigen UE präspezifiziert in den statistischen Analyseplan der POLLUX-Studie aufgenommen, die durch die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu Rd vermehrt auftreten können. Dabei handelt es sich um die folgenden UE, die auch von der europäischen Zulassungsbehörde <i>European Medicines Agency</i> (EMA) berücksichtigt und damit als adäquat angesehen wurden (10):</p> <ul style="list-style-type: none">• Infusionsbedingte Reaktionen• Neutropenie• Infektionen und Infestationen• Herpes• Herpes Zoster-Reaktivierung• Diarrhoe• Lebererkrankungen• Herzerkrankungen• Hypertonie	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärmalignome <p>Die Auswahl erfolgte dabei auf der PT-Ebene und nicht auf der eher unspezifischen SOC-Ebene, da auf PT-Ebene diese UE gezielt betrachtet werden können.</p> <p>Bei Betrachtung der vom IQWiG ausgewählten SOC ist zu beachten, dass hierbei auch UE mit einem Grad 1 und 2 nach CTCAE in die Auswertung eingehen. Dass das IQWiG aufgrund der Ergebnisse dieser Auswertungen einen größeren Schaden ableitet, ist für Janssen nicht nachvollziehbar, zumal z. B. auf Seite 71 der Nutzenbewertung des IQWiG zu Daratumumab für die Auswertung der Gesamtrate der UE ausgeführt wird, dass diese nur ergänzend dargestellt wird, da eben die nicht patientenrelevanten UE mit in der Operationalisierung dieses Endpunktes abgebildet sind. Analog muss deshalb das Vorgehen bei der Auswertung der SOC erfolgen.</p> <p>Des Weiteren werden vom IQWiG in der Nutzenbewertung die unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Studienarmen der POLLUX-Studie erwähnt (zum 2. Datenschnitt 16,61 vs. 14,65 Monate für den DRd bzw. Rd Arm). In dieser Situation werden zeitadjustierte Effektmaße wie das Hazard Ratio einfachen Effektmaßen wie dem relativen Risiko vorgezogen (9).</p> <p>Zusammengenommen sind aus Sicht von Janssen für die Auswertung SOC deshalb zeitadjustierte Auswertungen der Grade ≥ 3 nach CTCAE anzuwenden. Diese sind in Tabelle 1 für den 1. Datenschnitt der POLLUX-Studie dargestellt. Aus diesen Auswertungen ist ersichtlich, dass bzgl. dieser beiden SOC kein größerer Schaden im Daratumumab-Kombinationsarm nachweisbar ist.</p> <p>Auch für den 2. Datenschnitt ergibt sich auf SOC-Ebene sowohl für die <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i> und <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</i></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><i>Mediastinums</i> bei Betrachtung der zeitadjustierten Auswertungen der CTCAE-Grade ≥ 3 kein größerer Schaden für den Daratumumab-Arm (5).</p> <p>Für den PT <i>febrile Neutropenie</i> betrachtet das IQWiG die schwerwiegenden UE, die als patientenrelevant anzusehen sind. Ansonsten gelten aus Sicht von Janssen aber wie bei den SOC, dass zeitadjustierte Auswertungen hier angebracht sind. Im Daratumumab Nutzendossier werden auch entsprechende Auswertungen für das SUE <i>febrile Neutropenie</i> dargestellt (siehe S. 193 Tabelle 4-79 und S. 199 Tabelle 4-83 im Nutzendossier). Die Daten wurden in der Tabelle 2 in der vorliegenden Stellungnahme zusammengefasst. Daraus ist ersichtlich, dass bei diesem UE sowohl als UE CTCAE-Grad ≥ 3 als auch als SUE kein signifikant größerer Schaden im Daratumumab Kombinationsarm nachweisbar ist (HR [95%-KI]: 2,12 [0,87; 5,15]). Insofern ist es für Janssen nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG für die <i>febrile Neutropenie post-hoc</i> ein Relatives Risiko berechnet und dieses für die Ableitung eines größeren Schadens verwendet.</p> <p>Auch für den 2. Datenschnitt ergibt sich auf PT-Ebene für die febrile Neutropenie bei Betrachtung der zeitadjustierten Auswertungen des CTCAE-Grades ≥ 3 und der SUE kein größerer Schaden für den Daratumumab-Arm (siehe Modul 4A des Nutzendossiers).</p> <p><i>Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 nach MedDRA-Klassifikation System Organ Class</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	POLLUX (Safety Population) 1. Datenschnitt (07.03.2016)	n (%)	Median (Mon.)	HR ^a [95%-KI] p-Wert	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) CTCAE-Grad ≥ 3				
	DRd N = 283	25 (8,8)	n. e.	1,42 [0,76; 2,66]; 0,2750	
	Rd N = 281	16 (5,7)	n. e.		
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) CTCAE-Grad ≥ 3				
	DRd N = 283	24 (8,5)	n. e.	1,26 [0,69; 2,33]; 0,4537	
	Rd N = 281	18 (6,4)	n. e.		
	a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für DRd an. CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Event; DRd: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Mon.: Monate; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n. e: nicht erreicht; Rd: Lenalidomid + Dexamethason, SOC: System Organ Class Quelle: (5)				
	<i>Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den Preferred Term febrile Neutropenie</i>				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	POLLUX (Safety Population) 1. Datenschnitt (07.03.2016)	n (%)	OR^a [95%-KI] p-Wert	RR^b [95%-KI] p-Wert	RD^c [95%-KI] p-Wert	Median (Mon.)	HR^d [95%-KI] p-Wert	
	Febrile Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3							
	DRd N = 283	16 (5,7)	2,35 [0,95; 5,79]	2,27 [0,95; 5,43]	0,03 [0,00; 0,06]	n. e.	2,12 [0,87; 5,15]	
	Rd N = 281	7 (2,5)	0,0646	0,0865	0,0565	n. e.	0,0982	
	Febrile Neutropenie SUE							
	DRd N = 283	12 (4,2)	3,07 [0,98; 9,62]	2,98 [0,97; 9,13]	0,03 [0,00; 0,06]	n. e.	2,75 [0,89; 8,53]	
	Rd N = 281	4 (1,4)	0,0549	0,0727	0,0428	n. e.	0,0803	
	<p>a: Das Odds Ratio (inkl. 95%-KI) wird mittels logistischem Regressionsmodell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Wald-Test.</p> <p>b: Relatives Risiko berechnet ohne Stratifizierungsfaktoren. p-Wert basierend auf einem Pearson Chi-Quadrat-Test.</p> <p>c: p-Wert für die Risikodifferenz berechnet mittels Wald-Test für Unterschiede in Anteilen (Proportion differences).</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels CoxProportional Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für DRd an.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Event; DRd: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Mon.: Monate; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid + Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</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>Quelle: Tabelle 4-79 und Tabelle 4-83 im Modul 4A des Nutzendossiers (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bzgl. der spezifischen UE <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> (jeweils auf SOC-Ebene) und dem SUE <i>febrile Neutropenie</i> zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen DRd und Rd. Damit ist ein höherer oder geringerer Schaden für diese Endpunkte nicht belegt.</p>	<p>Für die Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse wurden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten unabhängig vom Behandlungsarm nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) wurden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Therapieabbruch aller Wirkstoffkomponenten aufgrund von UE“ sind keine statistisch signifikanten Effekte vorhanden.</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4) ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapien (Hazard Ratio</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>(Metaanalyse) = 1,40 [1,22; 1,62], p-Wert < 0,001).</p> <p>Des Weiteren ist für die UE der System Organ Classes (SOCs) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als auch für den Preferred Term (PT) „febrile Neutropenie“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapien vorhanden.</p> <p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei schweren UE (CTCAE Grad 3 – 4) sowie bei den spezifischen UE febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.</p> <p>Allerdings sind keine Unterschiede bei der Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorhanden. Somit werden die im Daratumumab-Arm beobachteten</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)
		Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.
S. 64 Z. 10 S. 65 Z. 7/11/18	<p>4. Vergleich SIRIUS-Studie mit IMF-Kohorte</p> <p><u>IQWiG Zitat:</u></p> <p><i>Bei der Dokumentation der Suchstrategien ergaben sich mehrere gravierende Mängel. Zum einen weisen die Suchstrategien in MEDLINE und Embase Verknüpfungsfehler auf (z. B. wird in MEDLINE, S. 227 in Zeile 46 fälschlicherweise eine AND-Verknüpfung statt eine OR-Verknüpfung angegeben). Zum anderen ergaben sich bei der Dokumentation der Suchstrategie in CENTRAL mehrere Mängel (z. B. nicht plausible Wiederholungen von Suchblöcken, Verknüpfungsfehler und nicht plausible Trefferzahlen, S. 225, Zeilen 5 bis 14).</i></p> <p><i>Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.</i></p> <p><i>Der pU hat bei allen Suchstrategien 2 Suchblöcke zur Vortherapie mit Proteasom-inhibitoren und zur Vortherapie mit Immunmodulatoren verwendet und diese beiden Suchblöcke mit den Suchblöcken zur Population und Intervention mit „AND“ verknüpft.</i></p> <p><i>Zudem verwendet der pU in allen Suchstrategien eine zeitliche Einschränkung ab 2007 ohne diese zu begründen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchprofile der bibliografischen Literaturrecherche 	

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>In der Nutzenbewertung führt das IQWiG korrekt an, dass sich Fehler in der Dokumentation der Suchstrategie für die Recherche in bibliografischen Datenbanken nach RCT und weiteren Untersuchungen mit Daratumumab ereignet haben.</p> <p>Die Tabellen der Suchstrategien zur bibliographischen Literaturrecherche wurden manuell erstellt. Hierbei sind in Anhang 4-A1 Übertragungsfehler aufgetreten (Cochrane Central, S.225, Zeilen 5 - 14: Wiederholung von Suchblöcken, Medline, S.227, Z. 46: falsche AND-Verknüpfung). Die eigentliche Durchführung und die Ergebnisse der Literaturrecherche bleiben hiervon unberührt, da ein korrektes Suchprofil verwendet wurde.</p> <p>Um die Suchstrategien nochmals nachvollziehbar darzustellen, wurden die Übertragungsfehler behoben und die Suchstrategien im Anhang aufgeführt (11).</p> <p>Die Übertragungsfehler haben auf die praktische Durchführung und die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche keine Auswirkung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherchestrategie für den indirekten Vergleich <p>Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes</i> wurde wie vom IQWiG beschrieben bewusst auf die Vortherapie eingeschränkt.</p> <p>Um eine sorgfältige Selektion der relevanten Publikationen gewährleisten zu können, war es aufgrund der im Indikationsgebiet „Multiples Myelom“ sehr großen Anzahl an Publikationen notwendig, die Suche auf die relevante Zielpopulation hin</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>einzuschränken. Hierfür wurde die Einschränkung der Vorbehandlung mit dem Suchterm multi-purpose (mp., variiert nach Datenbank) durchgeführt (siehe Suchprofil Anhang 4-A4 „Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie“, Seiten 232 – 241 in Modul 4B des Nutzendossiers). Dieser erlaubt die Suche nach Suchbegriffen nicht nur in Titel, Abstract und kontrollierten Schlagwörtern (subject heading word) sondern darüber hinaus, je nach Datenbank, in weiteren Suchfeldern wie beispielsweise keywords, unique identifier etc.</p> <p>Die obligatorische Vorbehandlung mit einem Immunmodulator und einem PI ist das Kerncharakteristikum der Zielpopulation. Für Fremdstudien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, muss die Studienpopulation zweifelsfrei über die Vortherapie identifizierbar sein. Es ist daher davon auszugehen, dass relevante Studien die Vortherapie mit einem IMiD und einem PI als Hauptcharakteristikum der Studienpopulation zumindest im Abstract oder in einem der vom multi-purpose-Suchterm abgedeckten Suchfelder aufführen.</p> <p>Die Einschränkung des Suchzeitraums ab 2007 wurde ebenfalls aufgrund der obligatorischen Vorbehandlung der Zielpopulation vorgenommen. Die europäische Zulassung der IMiD Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgte erst binnen der letzten zehn Jahre. Zusätzlich sind die PI Carfilzomib bzw. Ixazomib erst seit 2015 bzw. 2017 in der EU zugelassen. Dadurch, dass die IMiD und zu einem großen Teil auch die PI binnen der letzten Jahre in der EU zugelassen und eingesetzt wurden und eine dementsprechend vorbehandelte Patientenpopulation vorher nicht existieren kann, sieht Janssen keine Einschränkung der Vollständigkeit bei der Eingrenzung des Suchzeitraums auf die zurückliegenden</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>zehn Jahre. Tatsächlich sollten die identifizierten Studien aus diesem Suchzeitraum die aktuelle Versorgungsrealität in Bezug auf BSC und patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes bestmöglich widerspiegeln.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Darstellung des korrekten Suchprofils im Anhang (11).</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
S. 10 Z. 17	<p><u>IQWiG Zitat:</u> <i>Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies hat folgende Gründe: Der maßgebliche Grund ist, dass der pU in seinen Analysen der IMF-Kohorte nicht einzelne Patientinnen und Patienten auswertet, sondern die Anzahl der Therapielinien. So gehen beispielsweise die 28 deutschen Patientinnen und Patienten als 54 Therapielinien in die Analysen ein. Aus den vom pU vorgelegten Analysen resultieren für 28 Patientinnen und Patienten der IMF-Kohorte aus Deutschland 40 Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Diese Analysen sind nicht sachgerecht und damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Erforderlich sind Analysen basierend auf tatsächlich beobachteten Patientinnen und Patienten. Diese liegen aber nicht vor. Der pU begründet nicht, warum er für seine Analysen primär die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten aus Deutschland und Europa und nicht die der gesamten</i></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><i>IMF-Kohorte heranzieht.</i></p> <p><i>Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen ist fraglich, da nicht für alle Charakteristika Angaben vorliegen.</i></p> <p><i>Bei der vergleichenden Betrachtung der Daten aus der Studie SIRIUS und der gesamten IMF-Kohorte, einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, zeigen sich insgesamt keine Effekte die so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Neuberechnung des historischen Vergleichs mit Individualdaten <p>Die IMF-Kohorte beinhaltet retrospektiv dokumentierte Therapielinien von Patienten mit Multiplem Myelom. Dabei können von einem Patienten mehrere dokumentierte Therapielinien vorliegen. Um alle verfügbaren Daten der IMF-Kohorte umfassend zu nutzen, wurde in der Analyse des Vergleichs von SIRIUS vs. IMF eine Analysestrategie gewählt, die Therapielinien betrachtet. Für die berücksichtigten Kovariablen im statistischen Modell wurden dabei die Werte zum Start der jeweiligen Therapielinie verwendet (und nicht beispielsweise für jede Therapielinie immer die gleichen Werte beim Einschluss in die IMF-Kohorte). Insbesondere ist auch zu jeder Therapielinie dokumentiert, um welche es sich bei dem entsprechenden Patienten handelt und diese Information geht auch in die Analyse mit ein. Bei den Time-to-event Analysen erfolgte außerdem die Zählung eines Ereignisses ebenfalls pro Therapielinie, d. h., wenn ein Patient verstorben war und z. B. 2 Therapielinien dokumentiert waren, dann sind mit Blick auf die Therapielinien 2 Ereignisse aufgetreten, wobei die Zeit bis zum Ereignis vom Start der jeweiligen Therapielinie bis zum Tod in die Analyse eingeht. Dies macht</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>allerdings die Berücksichtigung von korrelierten Daten notwendig (12). Dazu wurde ein konservatives „Sandwich-Verfahren“ zur Schätzung der Konfidenzintervalle der Effektschätzer verwendet (13). Zusammenfassend konnten durch diese Auswertestrategie die Daten der IMF-Kohorte umfassend eingesetzt werden, um den Behandlungseffekt von Daratumumab in der Monotherapie gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes abzuschätzen.</p> <p>Das IQWiG kritisiert allerdings eine Reihe von Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das IQWiG hinterfragt die Auswahl nur der deutschen bzw. europäischen Patienten und sieht die Auswertung der gesamten IMF-Kohorte als relevant an - Die Betrachtung von Therapielinien wird kritisiert und stattdessen eine Auswertung von Patienten als adäquat angesehen - Eine Abschätzung der Ähnlichkeit von SIRIUS und IMF-Kohorte sei aufgrund der Betrachtung von Therapielinien nicht möglich. Außerdem würden verschiedene weitere Angaben zur Charakterisierung der IMF-Kohorte fehlen <p>Um die Kritikpunkte des IQWiG aufzunehmen, wurde eine erneute Analyse der Daten durchgeführt. Für die Hauptanalyse des historischen Vergleichs zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte werden nun die Behandlungsdaten der gesamten IMF-Kohorte verwendet. Es erfolgt außerdem wie in der ursprünglich im Dossier vorgelegten Auswertung eine Beschränkung der IMF-Daten auf die Therapieregime, die in Deutschland zugelassen sind (Tabelle 4). Um eine Betrachtung auf Patientenebene zu</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>ermöglichen, wurde außerdem für jeden IMF-Patienten die erste Therapielinie nach Erreichen von T₀ ausgewertet (T₀: Zeitpunkt, ab dem Patienten mit Multiplen Myelom, die mind. drei vorangegangene Therapien erhalten hatten, doppelt refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD waren und mit einem Alkylans behandelt wurden, ein Rezidiv erlitten).</p> <p>Es wurden zudem eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fehlende Serumwerte von β2-Mikroglobulin und Albumin zu Baseline (Tabelle 3) in der IMF-Kohorte wurden durch multiple Imputation ersetzt. - Es erfolgte ein Vergleich von SIRIUS- mit IMF-Patienten, die als erstes Therapieregime nach T₀ eine Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason erhalten haben. Diese Analyse wurde gewählt, da ein Großteil der IMF-Patienten dieses Therapieregime erhalten hatten und somit eine robuste Schätzung des Behandlungseffektes möglich war. - In den Zusatzanalysen zu der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte (14) sind zudem die Ergebnisse der Auswertung enthalten, bei der eine Analysestrategie analog zum Dossier verwendet wurde, d. h. in die Analysen gehen alle IMF-Therapielinien ein, die in Deutschland zugelassen sind und nicht nur die erste nach T₀. Diese Analyse wurde gewählt, um die Konsistenz der neuen Analysen mit den schon im Dossier vorgelegten zu zeigen. <p>Da nun als Ausgangspunkt die gesamte IMF-Kohorte verwendet wird, kann zusätzlich eine Subgruppenanalyse USA vs. Europa vs. andere erfolgen. Dies war im ursprünglich dargestellten Vergleich nicht möglich, da die Hauptanalyse nur aus den Therapielinien an den deutschen Zentren bestand.</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>Es werden nachfolgend die Daten der Neuberechnung des historischen Vergleichs zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte für die Baseline-Charakteristika und die patientenrelevanten Endpunkte <i>Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Therapieabbruch aufgrund von UE</i> präsentiert.</p> <p>Baseline-Charakteristika <i>Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte</i></p> <table border="1" data-bbox="286 826 1420 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 826 719 906">Studien Charakteristika</th> <th data-bbox="719 826 931 906">SIRIUS</th> <th data-bbox="931 826 1167 906">IMF-Kohorte ^a</th> <th data-bbox="1167 826 1420 906">Sensitivitätsanalyse PomDex ^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 906 719 954">N Patienten</td> <td data-bbox="719 906 931 954">106</td> <td data-bbox="931 906 1167 954">258</td> <td data-bbox="1167 906 1420 954">172</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 954 1420 1002">Demografische Charakteristika</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1002 1420 1050">Alter</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1050 719 1098">< 65 Jahre n (%)</td> <td data-bbox="719 1050 931 1098">39 (36,8)</td> <td data-bbox="931 1050 1167 1098">91 (35,3)</td> <td data-bbox="1167 1050 1420 1098">66 (38,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1098 719 1145">65 - < 75 Jahre n (%)</td> <td data-bbox="719 1098 931 1145">55 (51,9)</td> <td data-bbox="931 1098 1167 1145">133 (51,6)</td> <td data-bbox="1167 1098 1420 1145">83 (48,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1145 719 1193">≥ 75 Jahre n (%)</td> <td data-bbox="719 1145 931 1193">12 (11,3)</td> <td data-bbox="931 1145 1167 1193">34 (13,2)</td> <td data-bbox="1167 1145 1420 1193">23 (13,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1193 1420 1241">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1241 719 1289">männlich n (%)</td> <td data-bbox="719 1241 931 1289">52 (49,1)</td> <td data-bbox="931 1241 1167 1289">155 (60,1)</td> <td data-bbox="1167 1241 1420 1289">108 (62,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1289 719 1337">weiblich n (%)</td> <td data-bbox="719 1289 931 1337">54 (50,9)</td> <td data-bbox="931 1289 1167 1337">103 (39,9)</td> <td data-bbox="1167 1289 1420 1337">64 (37,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1337 1420 1362">Krankheitsspezifische Charakteristika</td> </tr> </tbody> </table>			Studien Charakteristika	SIRIUS	IMF-Kohorte ^a	Sensitivitätsanalyse PomDex ^b	N Patienten	106	258	172	Demografische Charakteristika				Alter				< 65 Jahre n (%)	39 (36,8)	91 (35,3)	66 (38,4)	65 - < 75 Jahre n (%)	55 (51,9)	133 (51,6)	83 (48,3)	≥ 75 Jahre n (%)	12 (11,3)	34 (13,2)	23 (13,4)	Geschlecht				männlich n (%)	52 (49,1)	155 (60,1)	108 (62,8)	weiblich n (%)	54 (50,9)	103 (39,9)	64 (37,2)	Krankheitsspezifische Charakteristika			
Studien Charakteristika	SIRIUS	IMF-Kohorte ^a	Sensitivitätsanalyse PomDex ^b																																											
N Patienten	106	258	172																																											
Demografische Charakteristika																																														
Alter																																														
< 65 Jahre n (%)	39 (36,8)	91 (35,3)	66 (38,4)																																											
65 - < 75 Jahre n (%)	55 (51,9)	133 (51,6)	83 (48,3)																																											
≥ 75 Jahre n (%)	12 (11,3)	34 (13,2)	23 (13,4)																																											
Geschlecht																																														
männlich n (%)	52 (49,1)	155 (60,1)	108 (62,8)																																											
weiblich n (%)	54 (50,9)	103 (39,9)	64 (37,2)																																											
Krankheitsspezifische Charakteristika																																														

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)
	Albumin < 3,5 g/dL n (%) ≥ 3,5 g/dL n (%) Unbekannt n (%)	47 (44,3) 59 (55,7)	95 (36,8) 92 (35,7) 71 (27,5)	70 (40,7) 67 (39,0) 35 (20,3)
	β2-Mikroglobulin (B2M) B2M < 3,5 g/L n (%) 3,5 ≤ B2M ≤ 5,5 g/L n (%) B2M ≥ 5,5 g/L n (%) Fehlend n (%)	37 (34,9) 30 (28,3) 39 (36,8) -	48 (18,6) 27 (10,5) 42 (16,3) 141 (54,7)	37 (21,5) 20 (11,6) 31 (18,0) 84 (48,8)
	Therapielinie 3. – 4. Linie n (%) 5. – 6. Linie n (%) ≥ 7. Linie n (%)	19 (17,9) 42 (39,6) 45 (42,5)	58 (22,5) 138 (53,5) 62 (24,0)	38 (22,1) 101 (58,7) 33 (19,2)
	Vorbehandlung mit Pomalidomid (POMA) Vorbehandelt mit POMA n (%) Nicht vorbehandelt mit POMA n (%)	67 (63,2) 39 (36,8)	12 (4,7) 246 (95,3)	4 (2,3) 168 (97,7)
	Vorbehandlung mit Carfilzomib (CARF) Vorbehandelt mit CARF n (%)	53 (50,0)	21 (8,1)	9 (5,2)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Nicht vorbehandelt mit CARF n (%)	53 (50,0)	237 (91,9)	163 (94,8)
	Refraktärität			
	Doppelt refraktär n (%)	30 (28,3)	217 (84,1)	147 (85,5)
	Dreifach refraktär n (%)	40 (37,7)	38 (14,7)	24 (14,0)
	Vierfach refraktär n (%)	36 (34,0)	3 (1,2)	1 (0,6)
	Typ des Myeloms			
	Schwere Kette			
	IgG n (%)	49 (46,2)	163 (63,2)	114 (66,3)
	IgA n (%)	22 (20,8)	53 (20,5)	37 (21,5)
	IgD n (%)	3 (2,8)	4 (1,6)	3 (1,7)
	Andere n (%)	32 (30,2)	38 (14,7)	18 (10,5)
	Leichte Kette			
	Kappa n (%)	17 (16,0)	146 (56,6)	98 (57,0)
	Lambda n (%)	13 (12,3)	89 (34,5)	61 (35,5)
	Fehlend n (%)	76 (71,7)	23 (8,9)	13 (7,6)
	% Plasmazellen im Knochenmark			
	< 5 n (%)	9 (8,5)	5 (1,9)	5 (2,9)
	5 - ≤ 10 n (%)	15 (14,2)	7 (2,7)	6 (3,5)
	10 - ≤ 30 n (%)	24 (22,6)	24 (9,3)	21 (12,2)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	> 30 n (%)	56 (52,8)	76 (29,5)	66 (38,4)	
	Unbekannt n (%)	2 (1,9)	146 (56,6)	74 (43,0)	
	t(4;14)				
	Nein n (%)	97 (91,5)	110 (42,6)	83 (48,3)	
	Ja n (%)	9 (8,5)	27 (10,5)	22 (12,8)	
	Fehlend n (%)	0 (0,0)	121 (46,9)	67 (39,0)	
	Del17p				
	Nein n (%)	90 (84,9)	107 (41,5)	84 (48,8)	
	Ja n (%)	16 (15,1)	30 (11,6)	21 (12,2)	
	Fehlend n (%)	0 (0,0)	121 (46,9)	67 (39,0)	
	Del13p				
	Nein n (%)	76 (71,7)	90 (34,9)	71 (41,3)	
	Ja n (%)	30 (28,3)	47 (18,2)	34 (19,8)	
	Fehlend n (%)	0 (0,0)	121 (46,9)	67 (39,0)	
	Amp1q21/Chromosom 1- Veränderung				
	Nein n (%)	83 (78,3)	121 (46,9)	89 (51,7)	
	Ja n (%)	23 (21,7)	16 (6,2)	16 (9,3)	
	Fehlend n (%)	0 (0,0)	121 (46,9)	67 (39,0)	

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)
	Zeit seit der MM-Diagnose [Jahre] N MW (SD) Median [Spanne] Quartil (Q1; Q3)	106 6,06 (4,06) 476 [1,10; 23,77] 3,58; 7,53	240 3,89 (1,73) 375 [0,58; 8,47] 2,60; 5,22	160 3,84 (1,74) 347 [0,58; 7,89] 2,53; 5,22
	<p>a: Aus der gesamten IMF-Kohorte wurden nur Therapielinien ausgewählt, die in Deutschland zugelassen sind. Um eine Betrachtung auf Patientenebene zu ermöglichen, wird außerdem für jeden IMF-Patienten nur das erste Therapieregime nach Erreichen von T₀ ausgewertet.</p> <p>b: Separate Betrachtung der Patienten, die als erste Therapie nach T₀ Pomalidomid-Dexamethason bekommen haben. Diese Patienten werden in einer Sensitivitätsanalyse ausgewertet.</p> <p>B2M: β2-Mikroglobulin; CARF: Carfilzomib; dL: Deziliter; g: Gramm; L: Liter; MM: Multiples Myelom; n: Anzahl; N: Anzahl der Studienteilnehmer; POMA: Pomalidomid; PomDex: Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason; Q: Quartil</p> <p>Quelle: (14)</p>			
	<p>In Tabelle 3 sind die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Teilnehmer der SIRIUS-Studie und der Patienten aus der IMF-Kohorte für die Hauptanalyse dargestellt. Während die Altersstruktur der Teilnehmer in der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte vergleichbar ist, kann ein leichter Unterschied im Geschlechterverhältnis festgestellt werden (SIRIUS-Studie ca. 50 % weibliche Teilnehmer; IMF-Kohorte ca. 40 % weibliche Teilnehmer). Bei der Anzahl und der Art der Vorbehandlungen zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede zwischen der</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>SIRIUS- und der IMF-Patientenpopulation. Während die Mehrheit der SIRIUS-Teilnehmer zu Studienbeginn in der siebten oder einer späteren Therapielinie behandelt wurde (42,5 %), befand sich die Mehrheit der Patienten der IMF-Kohorte in der fünften bis sechsten Therapielinie (53,5 %). In SIRIUS waren ca. 60 % der Studienteilnehmer mit Pomalidomid und ca. 50 % mit Carfilzomib vorbehandelt, in der IMF-Kohorte war die Anzahl der Studienteilnehmer mit einer Pomalidomid- bzw. Carfilzomib-Vorbehandlung erheblich geringer (POMA: 4,7 %; CARF: 8,1 %). Auch bezüglich der Refraktärität zeigten sich Unterschiede zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte. Während in der IMF-Kohorte über 80 % der Studienteilnehmer doppelt refraktär waren, wies die Mehrheit der SIRIUS-Teilnehmer drei bzw. vier Refraktäritäten gegenüber MM-Therapieregimen auf. Der Vergleich einiger krankheitsspezifischer Baseline-Charakteristika wird erschwert, da sie nicht von allen Patienten vorlagen, vor allem in den Daten der IMF-Kohorte. Betrachtet man die prozentualen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bezogen auf die vorhandenen Werte, zeigen sich keine großen Unterschiede zwischen den Laborwerte von Albumin, β2-Mikroglobulin und den Leichte Ketten. Bei dem Anteil an Plasmazellen im Knochenmark zeigt sich, dass Patienten in der IMF-Kohorte tendenziell einen höheren Prozentanteil aufweisen (% Plasmazellen im Knochenmark > 30: SIRIUS 53,8 %, IMF-Kohorte 67,9 %). Die Betrachtung der zytogenetischen Veränderungen der beiden Studienpopulationen lässt nicht erkennen, dass eine Studienpopulation ein höheres zytogenetisches Risiko aufwies. Diese Aussagen sind zwar mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, fügen sich aber stimmig in den Vergleich der Baseline-Charakteristiken der Patienten ein.</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis der krankheitsspezifischen Patientencharakteristika somit eine höhere Krankheitsschwere der Teilnehmer der SIRIUS-Studie gegenüber</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>den Patienten der IMF-Kohorte ableiten, d. h. eine potentielle Verzerrung der Effektschätzer für die betrachteten Endpunkte wirkt sich zuungunsten von Daratumumab aus.</p> <p>Tabelle 4: Erstes Therapieregime der Patienten der IMF-Kohorte nach Erreichen von T₀</p> <table border="1" data-bbox="286 671 1420 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 671 535 746">Wirkstoffklasse</th> <th data-bbox="535 671 1207 746">Therapieregime</th> <th data-bbox="1207 671 1420 746">IMF-Kohorte N=258^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 746 1420 794">IMiD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 794 535 890" rowspan="2">Lenalidomid</td> <td data-bbox="535 794 1207 842">Lenalidomid; Dexamethason</td> <td data-bbox="1207 794 1420 842">2 (0,78)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 842 1207 890">Lenalidomid; Dexamethason (oder Prednison)</td> <td data-bbox="1207 842 1420 890">7 (2,71)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 890 535 986" rowspan="2">Pomalidomid</td> <td data-bbox="535 890 1207 938">Pomalidomid; Dexamethason</td> <td data-bbox="1207 890 1420 938">13 (5,04)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 938 1207 986">Pomalidomid; Dexamethason (oder Prednison)</td> <td data-bbox="1207 938 1420 986">159 (61,63)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 986 1420 1034">PI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1034 535 1177" rowspan="3">Bortezomib</td> <td data-bbox="535 1034 1207 1082">Bortezomib</td> <td data-bbox="1207 1034 1420 1082">13 (5,04)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 1082 1207 1129">Bortezomib; Dexamethason (oder Prednison)</td> <td data-bbox="1207 1082 1420 1129">15 (5,81)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 1129 1207 1177">Bortezomib; Doxorubicin (oder pegyliertes Doxorubicin)</td> <td data-bbox="1207 1129 1420 1177">3 (1,16)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1177 535 1321" rowspan="3">Carfilzomib</td> <td data-bbox="535 1177 1207 1225">Carfilzomib; Dexamethason</td> <td data-bbox="1207 1177 1420 1225">3 (1,16)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 1225 1207 1273">Carfilzomib; Dexamethason (oder Prednison)</td> <td data-bbox="1207 1225 1420 1273">13 (5,04)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 1273 1207 1321">Carfilzomib; Dexamethason (oder Prednison); Lenalidomid</td> <td data-bbox="1207 1273 1420 1321">5 (1,94)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 1321 1420 1358">Alkylanzien</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoffklasse	Therapieregime	IMF-Kohorte N=258 ^a	IMiD			Lenalidomid	Lenalidomid; Dexamethason	2 (0,78)	Lenalidomid; Dexamethason (oder Prednison)	7 (2,71)	Pomalidomid	Pomalidomid; Dexamethason	13 (5,04)	Pomalidomid; Dexamethason (oder Prednison)	159 (61,63)	PI			Bortezomib	Bortezomib	13 (5,04)	Bortezomib; Dexamethason (oder Prednison)	15 (5,81)	Bortezomib; Doxorubicin (oder pegyliertes Doxorubicin)	3 (1,16)	Carfilzomib	Carfilzomib; Dexamethason	3 (1,16)	Carfilzomib; Dexamethason (oder Prednison)	13 (5,04)	Carfilzomib; Dexamethason (oder Prednison); Lenalidomid	5 (1,94)	Alkylanzien			
Wirkstoffklasse	Therapieregime	IMF-Kohorte N=258 ^a																																				
IMiD																																						
Lenalidomid	Lenalidomid; Dexamethason	2 (0,78)																																				
	Lenalidomid; Dexamethason (oder Prednison)	7 (2,71)																																				
Pomalidomid	Pomalidomid; Dexamethason	13 (5,04)																																				
	Pomalidomid; Dexamethason (oder Prednison)	159 (61,63)																																				
PI																																						
Bortezomib	Bortezomib	13 (5,04)																																				
	Bortezomib; Dexamethason (oder Prednison)	15 (5,81)																																				
	Bortezomib; Doxorubicin (oder pegyliertes Doxorubicin)	3 (1,16)																																				
Carfilzomib	Carfilzomib; Dexamethason	3 (1,16)																																				
	Carfilzomib; Dexamethason (oder Prednison)	13 (5,04)																																				
	Carfilzomib; Dexamethason (oder Prednison); Lenalidomid	5 (1,94)																																				
Alkylanzien																																						

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)
	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid; Dexamethason (oder Prednison)	13 (5,04)
		Cyclophosphamid; Prednison	1 (0,39)
	Melphalan	Melphalan; Dexamethason (oder Prednison)	4 (1,55)
		Melphalan; Prednisolon	1 (0,39)
	BSC		
	Dexamethason	Dexamethason	1 (0,39)
		Dexamethason (oder Prednison)	5 (1,94)
	<p>a: Aus der gesamten IMF-Kohorte wurden nur Therapielinien ausgewählt, die in Deutschland zugelassen sind. Um eine Betrachtung auf Patientenebene zu ermöglichen, wird außerdem für jeden IMF-Patienten das erste Therapieregime nach Erreichen von T₀ ausgewertet.</p> <p>Gesucht wurde nach den Therapieregimen: Bortezomib Monotherapie, Bortezomib Doxorubicin, Bortezomib Dexamethason, Lenalidomid Dexamethason, Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason, Carfilzomib Dexamethason, Ixazomib Lenalidomid Dexamethason, Elotuzumab Lenalidomid Dexamethason, Pomalidomid Dexamethason, Panobinostat Bortezomib Dexamethason, Melphalan Prednis(ol)on, Cyclophosphamid Prednis(ol)on und Dexamethason Monotherapie. Die Tabelle enthält sämtliche anhand dieser Abfrage identifizierten, in Deutschland zugelassenen Therapieregime in der IMF-Kohorte.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor</p> <p>Quelle: (14)</p>		
	<p>Tabelle 4 enthält detaillierte Angaben zu den Therapieregimen der Patienten der IMF-Kohorte, die nach Erreichen von T₀ verordnet wurden. Sämtliche Therapieregime, die in die Auswertung eingingen, sind in Deutschland für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen.</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><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u> <i>Tab elle 5: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #f2f2f2;">Historischer Vergleich mit Individualdaten</th> <th style="background-color: #f2f2f2;">SIRIUS</th> <th style="background-color: #f2f2f2;">IMF-Kohorte</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #f2f2f2;">Behandlungsgruppe</th> <th style="background-color: #f2f2f2;">Daratumumab ^a</th> <th style="background-color: #f2f2f2;">patientenindividuelle Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #f2f2f2;">Hauptanalyse ^b</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Teilnehmer</td> <td>106</td> <td>258</td> </tr> <tr> <td>Ereignisse n (%)</td> <td>69 (65,1)</td> <td>167 (64,7)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben [Monate] Median [95%-KI]</td> <td>18,6 [13,7; 25,0]</td> <td>10,8 [8,8; 14,0]</td> </tr> <tr> <td>HR [95%-KI] ^c</td> <td colspan="2">0,41 [0,25; 0,69]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">< 0,001</td> </tr> <tr> <td>HR [95%-KI] ^d</td> <td colspan="2">0,64 [0,48; 0,85]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">0,002</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #f2f2f2;">Sensitivitätsanalysen</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #f2f2f2;">Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Teilnehmer</td> <td>106</td> <td>258</td> </tr> <tr> <td>Ereignisse n (%)</td> <td>69 (65,1)</td> <td>167 (64,7)</td> </tr> </tbody> </table>			Historischer Vergleich mit Individualdaten	SIRIUS	IMF-Kohorte	Behandlungsgruppe	Daratumumab ^a	patientenindividuelle Therapie	Hauptanalyse ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	Ereignisse n (%)	69 (65,1)	167 (64,7)	Gesamtüberleben [Monate] Median [95%-KI]	18,6 [13,7; 25,0]	10,8 [8,8; 14,0]	HR [95%-KI] ^c	0,41 [0,25; 0,69]		p-Wert	< 0,001		HR [95%-KI] ^d	0,64 [0,48; 0,85]		p-Wert	0,002		Sensitivitätsanalysen			Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	Ereignisse n (%)	69 (65,1)	167 (64,7)
Historischer Vergleich mit Individualdaten	SIRIUS	IMF-Kohorte																																										
Behandlungsgruppe	Daratumumab ^a	patientenindividuelle Therapie																																										
Hauptanalyse ^b																																												
Anzahl Teilnehmer	106	258																																										
Ereignisse n (%)	69 (65,1)	167 (64,7)																																										
Gesamtüberleben [Monate] Median [95%-KI]	18,6 [13,7; 25,0]	10,8 [8,8; 14,0]																																										
HR [95%-KI] ^c	0,41 [0,25; 0,69]																																											
p-Wert	< 0,001																																											
HR [95%-KI] ^d	0,64 [0,48; 0,85]																																											
p-Wert	0,002																																											
Sensitivitätsanalysen																																												
Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b																																												
Anzahl Teilnehmer	106	258																																										
Ereignisse n (%)	69 (65,1)	167 (64,7)																																										

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)
	Gesamtüberleben [Monate] Median [95%-KI]	18,6 [13,7; 25,0] 10,8 [8,8; 14,0]	
	HR [95%-KI] ^c p-Wert	0,47 [0,30; 0,73] < 0,001	
	PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e		
	Anzahl Teilnehmer	106 172	
	Ereignisse n (%)	69 (65,1) 105 (61,0)	
	Gesamtüberleben [Monate] Median [95%-KI]	18,6 [13,7; 25,0] 9,3 [7,2; 13,0]	
	HR [95%-KI] ^c p-Wert	0,35 [0,19; 0,64] < 0,001	
	HR [95%-KI] ^d p-Wert	0,62 [0,45; 0,84] 0,002	
	<p>a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)</p> <p>b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die SAS Prozedur MI verwendet. Es wurden 10 imputierte Datensätze erzeugt. Das HR wurde für jeden imputierten Datensatz anhand des Modells wie in c) angegeben berechnet. Die Aggregation der HR über die verschiedenen imputierten Datensätze erfolgte mit der SAS Prozedur MIANALYZE.</p> <p>c: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazard Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF für die Schätzung des Daratumumab-Behandlungseffektes und folgenden weiteren Kovariablen: Alter (< 60 vs. 60 - 74 vs. ≥ 75), Geschlecht, Albumin (< 3,5 vs. ≥ 3,5 vs. fehlender Wert), β2-Mikroglobulin (< 3,5 vs. 3,5 - 5,5 vs. > 5,5 vs. fehlender Wert), vorangehende</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>Pomalidomid Behandlung (ja vs. nein), vorangehende Carfilzomib Behandlung (ja vs. nein), Therapielinie (3 - 4 vs. 5 - 6 vs. ≥ 7), Refraktärität (doppelt vs. dreifach vs. vierfach) d:Univariates Cox-Proportional-Hazard-Modell mit SIRIUS vs. IMF als einziger erklärenden Variablen e: mediane Nachbeobachtungsdauer: 17,2 Monate HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; PomDex: Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason; vs.: versus Quelle: (14)</p> <p>Während die Patienten der IMF-Kohorte im Median 10,4 Monate nach T₀ verstarben, zeigten die Teilnehmer der SIRIUS-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten. In der multivariaten Analyse zeigt sich gegenüber der patientenindividuellen Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten, die mit der Daratumumab Monotherapie behandelt wurden (adjustiertes HR [95 %KI]: 0,41 [0,25; 0,69]).</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterstützen die Aussage der Hauptanalyse.</p> <p><u>Morbidität (Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie)</u> <i>Tabelle 6: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1150 1420 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1150 781 1225">Historischer Vergleich mit Individualdaten</th> <th data-bbox="781 1150 1115 1225">SIRIUS</th> <th data-bbox="1115 1150 1420 1225">IMF-Kohorte</th> </tr> <tr> <th data-bbox="286 1225 781 1294">Behandlungsgruppe</th> <th data-bbox="781 1225 1115 1294">Daratumumab ^a</th> <th data-bbox="1115 1225 1420 1294">patientenindividuelle Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 1294 1420 1337">Hauptanalyse ^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1337 781 1380">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="781 1337 1115 1380">106</td> <td data-bbox="1115 1337 1420 1380">258</td> </tr> </tbody> </table>	Historischer Vergleich mit Individualdaten	SIRIUS	IMF-Kohorte	Behandlungsgruppe	Daratumumab ^a	patientenindividuelle Therapie	Hauptanalyse ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	
Historischer Vergleich mit Individualdaten	SIRIUS	IMF-Kohorte												
Behandlungsgruppe	Daratumumab ^a	patientenindividuelle Therapie												
Hauptanalyse ^b														
Anzahl Teilnehmer	106	258												

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)	
	Ereignisse n (%)	93 (87,7)	214 (82,9)
	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie [Monate]		
	Median [95%-KI]	5,8 [3,9; 6,7]	4,8 [4,2; 6,1]
	HR [95%-KI] ^c	0,71 [0,47; 1,09]	
	p-Wert	0,114	
	HR [95%-KI] ^d	0,92 [0,72; 1,18]	
	p-Wert	0,507	
	Sensitivitätsanalysen		
	Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b		
	Anzahl Teilnehmer	106	258
	Ereignisse n (%)	93 (87,7)	214 (82,9)
	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie [Monate]		
	Median [95%-KI]	5,8 [3,9; 6,7]	4,8 [4,2; 6,1]
	HR [95%-KI] ^c	0,78 [0,53; 1,15]	
	p-Wert	0,212	
	PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e		
	Anzahl Teilnehmer	106	172
	Ereignisse n (%)	93 (87,7)	133 (77,3)

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)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="282 531 781 639">Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="781 531 1424 639">5,8 [3,9; 6,7] 5,5 [4,2; 6,7]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 639 781 727">HR [95%-KI] ^c p-Wert</td> <td data-bbox="781 639 1424 727">0,79 [0,47; 1,32] 0,355</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 727 781 815">HR [95%-KI] ^d p-Wert</td> <td data-bbox="781 727 1424 815">1,01 [0,78; 1,32] 0,958</td> </tr> </table> <p data-bbox="282 815 1424 1326"> a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die SAS Prozedur MI verwendet. Es wurden 10 imputierte Datensätze erzeugt. Das HR wurde für jeden imputierten Datensatz anhand des Modells wie in c) angegeben berechnet. Die Aggregation der HR über die verschiedenen imputierten Datensätze erfolgte mit der SAS Prozedur MIANALYZE. c: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazard Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF für die Schätzung des Daratumumab-Behandlungseffektes und folgenden weiteren Kovariablen: Alter (< 60 vs. 60 - 74 vs. ≥ 75), Geschlecht, Albumin (< 3,5 vs. ≥ 3,5 vs. fehlender Wert), β2-Mikroglobulin (< 3,5 vs. 3,5 - 5,5 vs. > 5,5 vs. fehlender Wert), vorangehende Pomalidomid Behandlung (ja vs. nein), vorangehende Carfilzomib Behandlung (ja vs. nein), Therapielinie (3 - 4 vs. 5 - 6 vs. ≥ 7), Refraktärität (doppelt vs. dreifach vs. vierfach) d: Univariates Cox-Proportional-Hazard-Modell mit SIRIUS vs. IMF als einziger erklärenden Variablen e: mediane Nachbeobachtungsdauer: 17,2 Monate HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; PomDex: Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason; vs.: versus Quelle: (14) </p> <p data-bbox="282 1326 1424 1372">Die mediane Dauer bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie betrug für die</p>	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie [Monate] Median [95%-KI]	5,8 [3,9; 6,7] 5,5 [4,2; 6,7]	HR [95%-KI] ^c p-Wert	0,79 [0,47; 1,32] 0,355	HR [95%-KI] ^d p-Wert	1,01 [0,78; 1,32] 0,958	
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie [Monate] Median [95%-KI]	5,8 [3,9; 6,7] 5,5 [4,2; 6,7]							
HR [95%-KI] ^c p-Wert	0,79 [0,47; 1,32] 0,355							
HR [95%-KI] ^d p-Wert	1,01 [0,78; 1,32] 0,958							

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>Teilnehmer der SIRIUS-Studie 5,8 Monate und war damit länger als bei Patienten aus der IMF-Kohorte (4,8 Monate). In der multivariaten Analyse zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Daratumumab Monotherapie (voll-adjustiertes HR [95 %-KI]: 0,71 [0,47; 1,09]).</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse.</p> <p><u>Morbidität (Progressionsfreies Überleben)</u></p> <p><i>Tabelle 7: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – progressionsfreies Überleben aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte</i></p> <table border="1" data-bbox="286 874 1420 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 874 792 967">Historischer Vergleich mit Individualdaten Behandlungsgruppe</th> <th data-bbox="792 874 1039 967">SIRIUS Daratumumab ^a</th> <th data-bbox="1039 874 1420 967">IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 967 1420 1011">Hauptanalyse ^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1011 792 1056">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="792 1011 1039 1056">106</td> <td data-bbox="1039 1011 1420 1056">258</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1056 792 1101">Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="792 1056 1039 1101">95 (89,6)</td> <td data-bbox="1039 1056 1420 1101">223 (86,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1101 792 1190">Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="792 1101 1039 1190">2,8 [2,8; 3,9]</td> <td data-bbox="1039 1101 1420 1190">4,5 [3,6; 5,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1190 792 1235">HR [95%-KI] ^c</td> <td colspan="2" data-bbox="792 1190 1420 1235">1,00 [0,66; 1,54]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1235 792 1279">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="792 1235 1420 1279">0,990</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1279 792 1324">HR [95%-KI] ^d</td> <td colspan="2" data-bbox="792 1279 1420 1324">1,22 [0,95; 1,56]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1324 792 1362">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="792 1324 1420 1362">0,120</td> </tr> </tbody> </table>	Historischer Vergleich mit Individualdaten Behandlungsgruppe	SIRIUS Daratumumab ^a	IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie	Hauptanalyse ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	Ereignisse n (%)	95 (89,6)	223 (86,4)	Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]	4,5 [3,6; 5,6]	HR [95%-KI] ^c	1,00 [0,66; 1,54]		p-Wert	0,990		HR [95%-KI] ^d	1,22 [0,95; 1,56]		p-Wert	0,120		
Historischer Vergleich mit Individualdaten Behandlungsgruppe	SIRIUS Daratumumab ^a	IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie																											
Hauptanalyse ^b																													
Anzahl Teilnehmer	106	258																											
Ereignisse n (%)	95 (89,6)	223 (86,4)																											
Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]	4,5 [3,6; 5,6]																											
HR [95%-KI] ^c	1,00 [0,66; 1,54]																												
p-Wert	0,990																												
HR [95%-KI] ^d	1,22 [0,95; 1,56]																												
p-Wert	0,120																												

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)																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="286 531 1420 571">Sensitivitätsanalysen</th> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="286 571 1420 611">Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 611 797 655">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="797 611 1016 655">106</td> <td data-bbox="1016 611 1420 655">258</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 655 797 700">Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="797 655 1016 700">95 (89,6)</td> <td data-bbox="1016 655 1420 700">223 (86,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 700 797 791">Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="797 700 1016 791">2,8 [2,8; 3,9]</td> <td data-bbox="1016 700 1420 791">4,5 [3,6; 5,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 791 797 836">HR [95%-KI] ^c</td> <td colspan="2" data-bbox="797 791 1420 836">1,20 [0,83; 1,75]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 836 797 880">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="797 836 1420 880">0,335</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="286 880 1420 920">PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e</th> </tr> <tr> <td data-bbox="286 920 797 965">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="797 920 1016 965">106</td> <td data-bbox="1016 920 1420 965">172</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 965 797 1010">Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="797 965 1016 1010">95 (89,6)</td> <td data-bbox="1016 965 1420 1010">146 (84,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1010 797 1101">Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="797 1010 1016 1101">2,8 [2,8; 3,9]</td> <td data-bbox="1016 1010 1420 1101">4,1 [3,3; 5,5]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1101 797 1145">HR [95%-KI] ^c</td> <td colspan="2" data-bbox="797 1101 1420 1145">0,93 [0,55; 1,56]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1145 797 1190">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="797 1145 1420 1190">0,788</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1190 797 1235">HR [95%-KI] ^d</td> <td colspan="2" data-bbox="797 1190 1420 1235">1,16 [0,89; 1,52]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1235 797 1279">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="797 1235 1420 1279">0,264</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 1279 1420 1324">a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 1324 1420 1369">b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die</td> </tr> </tbody> </table>	Sensitivitätsanalysen			Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	Ereignisse n (%)	95 (89,6)	223 (86,4)	Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]	4,5 [3,6; 5,6]	HR [95%-KI] ^c	1,20 [0,83; 1,75]		p-Wert	0,335		PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e			Anzahl Teilnehmer	106	172	Ereignisse n (%)	95 (89,6)	146 (84,9)	Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]	4,1 [3,3; 5,5]	HR [95%-KI] ^c	0,93 [0,55; 1,56]		p-Wert	0,788		HR [95%-KI] ^d	1,16 [0,89; 1,52]		p-Wert	0,264		a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)			b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die			
Sensitivitätsanalysen																																																					
Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b																																																					
Anzahl Teilnehmer	106	258																																																			
Ereignisse n (%)	95 (89,6)	223 (86,4)																																																			
Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]	4,5 [3,6; 5,6]																																																			
HR [95%-KI] ^c	1,20 [0,83; 1,75]																																																				
p-Wert	0,335																																																				
PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e																																																					
Anzahl Teilnehmer	106	172																																																			
Ereignisse n (%)	95 (89,6)	146 (84,9)																																																			
Progressionsfreies Überleben [Monate] Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]	4,1 [3,3; 5,5]																																																			
HR [95%-KI] ^c	0,93 [0,55; 1,56]																																																				
p-Wert	0,788																																																				
HR [95%-KI] ^d	1,16 [0,89; 1,52]																																																				
p-Wert	0,264																																																				
a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)																																																					
b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die																																																					

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>SAS Prozedur MI verwendet. Es wurden 10 imputierte Datensätze erzeugt. Das HR wurde für jeden imputierten Datensatz anhand des Modells wie in c) angegeben berechnet. Die Aggregation der HR über die verschiedenen imputierten Datensätze erfolgte mit der SAS Prozedur MIANALYZE.</p> <p>c: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazard Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF für die Schätzung des Daratumumab-Behandlungseffektes und folgenden weiteren Kovariablen: Alter (< 60 vs. 60 - 74 vs. ≥ 75), Geschlecht, Albumin (< 3,5 vs. ≥ 3,5 vs. fehlender Wert), β2-Mikroglobulin (< 3,5 vs. 3,5 - 5,5 vs. > 5,5 vs. fehlender Wert), vorangehende Pomalidomid Behandlung (ja vs. nein), vorangehende Carfilzomib Behandlung (ja vs. nein), Therapielinie (3 - 4 vs. 5 - 6 vs. ≥ 7), Refraktärität (doppelt vs. dreifach vs. vierfach)</p> <p>d: Univariates Cox-Proportional-Hazard-Modell mit SIRIUS vs. IMF als einziger erklärenden Variablen</p> <p>e: mediane Nachbeobachtungsdauer: 17,2 Monate</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; PomDex: Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason; vs.: versus</p> <p>Quelle: (14)</p> <p>Das mediane PFS beträgt in der SIRIUS-Studie 2,8 Monate und ist somit kürzer als bei Patienten der IMF-Kohorte (4,5 Monate). Der volladjustierte Vergleich der Daratumumab Monotherapie gegenüber der patientenindividuellen Therapie in der IMF-Kohorte ergibt ein vergleichbares Risiko einen Progress der Erkrankung zu erleiden oder zu versterben (volladjustiertes HR [95%-KI]: 1,00 [0,66; 1,54]).</p> <p>Das Ergebnis der Hauptanalyse wird durch die Sensitivitätsanalysen gestützt.</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit (Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen)</u></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>In der folgenden Tabelle 8 werden die Gründe für den Therapieabbruch aufgrund von UE angegeben. <i>Tabelle 8: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten für die SIRIUS-Studie und die IMF-Kohorte</i></p> <table border="1" data-bbox="286 691 1420 1364"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 691 483 762">Studie</th> <th data-bbox="483 691 1189 762">Behandlungsgruppe</th> <th data-bbox="1189 691 1420 762">Ereignisse n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 762 483 1034" rowspan="5">SIRIUS^b</td> <td colspan="2" data-bbox="483 762 1189 810">Daratumumab (Safety Population; N=106)^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 810 1189 858">Hyperkalzämie</td> <td data-bbox="1189 810 1420 858">4 (3,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 858 1189 906">allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</td> <td data-bbox="1189 858 1420 906">2 (1,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 906 1189 954">H1N1 Influenza</td> <td data-bbox="1189 906 1420 954">1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 954 1189 1034">Spinalkanalstenose</td> <td data-bbox="1189 954 1420 1034">1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1034 483 1364" rowspan="5">IMF-Kohorte^d</td> <td colspan="2" data-bbox="483 1034 1189 1082">patientenindividuelle Therapie (N=258)^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1082 1189 1129">Anhaltendes Fieber</td> <td data-bbox="1189 1082 1420 1129">1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1129 1189 1177">septischer Schock (tödlicher Ausgang)</td> <td data-bbox="1189 1129 1420 1177">2 (0,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1177 1189 1257">septischer Schock (tödlicher Ausgang) aufgrund von Krankheitsprogression</td> <td data-bbox="1189 1177 1420 1257">1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1257 1189 1364">Panzytopenie</td> <td data-bbox="1189 1257 1420 1364">1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1364 483 1372"></td> <td data-bbox="483 1364 1189 1372">Krankheitsprogression zu Plasmazellleukämie (Hospitalisierung; tödlicher Ausgang)</td> <td data-bbox="1189 1364 1420 1372">1 (0,4)</td> </tr> </tbody> </table>			Studie	Behandlungsgruppe	Ereignisse n (%)	SIRIUS^b	Daratumumab (Safety Population; N=106)^a		Hyperkalzämie	4 (3,8)	allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	2 (1,9)	H1N1 Influenza	1 (0,9)	Spinalkanalstenose	1 (0,9)	IMF-Kohorte^d	patientenindividuelle Therapie (N=258)^c		Anhaltendes Fieber	1 (0,4)	septischer Schock (tödlicher Ausgang)	2 (0,8)	septischer Schock (tödlicher Ausgang) aufgrund von Krankheitsprogression	1 (0,4)	Panzytopenie	1 (0,4)		Krankheitsprogression zu Plasmazellleukämie (Hospitalisierung; tödlicher Ausgang)	1 (0,4)
Studie	Behandlungsgruppe	Ereignisse n (%)																												
SIRIUS^b	Daratumumab (Safety Population; N=106)^a																													
	Hyperkalzämie	4 (3,8)																												
	allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	2 (1,9)																												
	H1N1 Influenza	1 (0,9)																												
	Spinalkanalstenose	1 (0,9)																												
IMF-Kohorte^d	patientenindividuelle Therapie (N=258)^c																													
	Anhaltendes Fieber	1 (0,4)																												
	septischer Schock (tödlicher Ausgang)	2 (0,8)																												
	septischer Schock (tödlicher Ausgang) aufgrund von Krankheitsprogression	1 (0,4)																												
	Panzytopenie	1 (0,4)																												
	Krankheitsprogression zu Plasmazellleukämie (Hospitalisierung; tödlicher Ausgang)	1 (0,4)																												

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>Auftreten von UE, kein Therapieansprechen</p> <p>Auftreten von UE (Allgemeinerkrankungen)</p> <p>Klinische Verschlechterung</p> <p>Allgemeinzustand des Patienten</p> <p>Verschlechterung des Allgemeinzustandes</p> <p>Verschlechterung des Allgemeinzustandes (tödlicher Ausgang)</p> <p>Schlechtes Ansprechen, geringe Verträglichkeit bzw. Auftreten von Nebenwirkungen</p> <p>Krankheitsprogression und akutes Nierenversagen</p> <p>Krankheitsprogression nach einem Zyklus (Abnahme M-Protein, aber Patient entwickelte schwere Hyperkalzämie)</p> <p>Krankheitsprogression und Toxizität</p> <p>Toxizität</p> <p>Toxizität, Auftreten von Nebenwirkungen</p> <p>Hospitalisierung</p> <p>Hospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Infektion (tödlicher Ausgang)</p> <p>Pneumonie</p> <p>Infektion der unteren Atemwege</p> <p>Atemwegsinfektion</p>	<p>1 (0,4)</p> <p>1 (0,4)</p> <p>1 (0,4)</p> <p>1 (0,4)</p> <p>4 (1,6)</p> <p>2 (0,8)</p> <p>1 (0,4)</p> <p>1 (0,4)</p> <p>1 (0,4)</p> <p>3 (1,2)</p> <p>4 (1,6)</p> <p>1 (0,4)</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)						
	<table border="1" data-bbox="286 528 1420 616"> <tr> <td data-bbox="286 528 481 571"></td> <td data-bbox="481 528 1191 571">Pulmonale Thromboembolie</td> <td data-bbox="1191 528 1420 571">1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 571 481 616"></td> <td data-bbox="481 571 1191 616">Harnwegsinfektion</td> <td data-bbox="1191 571 1420 616">1 (0,4)</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 624 1420 927"> a: finaler Datenschnitt (Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) b: Für die SIRIUS-Studie sind jegliche unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA-Preferred Term dargestellt. c: mediane Nachbeobachtungsdauer 19,3 Monate d: Für die IMF-Kohorte sind jegliche unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch im Therapieregime nach T₀ führten, aufgeführt. Die Darstellung erfolgt nicht nach MedDRA-Preferred Term, sondern gemäß des im Freitextfeld des Erhebungsbogens der IMF-Kohorte angegebenen Grundes. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl an Ereignissen; UE: unerwünschte Ereignisse Quelle: (14) </p> <p data-bbox="286 943 1420 1086"> Während in der SIRIUS-Studie die meisten Therapieabbrüche aufgrund von Hyperkalzämie erfolgten, war die Hauptursache für den Abbruch der Behandlung nach T₀ für die Patienten der IMF-Kohorte das Auftreten einer Toxizität während der Behandlung. </p> <p data-bbox="286 1366 1420 1398"> <i>Tabelle 9: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus</i> </p>		Pulmonale Thromboembolie	1 (0,4)		Harnwegsinfektion	1 (0,4)	
	Pulmonale Thromboembolie	1 (0,4)						
	Harnwegsinfektion	1 (0,4)						

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)																																										
<i>dem historischen Vergleich mit Individualdaten SIRIUS vs. IMF-Kohorte</i>																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 582 728 726">Historischer Vergleich mit Individualdaten</th> <th data-bbox="728 582 1086 726">SIRIUS Daratumumab ^a</th> <th data-bbox="1086 582 1429 726">IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 726 1429 774">Hauptanalyse ^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 774 728 813">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="728 774 1086 813">106</td> <td data-bbox="1086 774 1429 813">258</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 813 728 853">Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="728 813 1086 853">5 (4,7)</td> <td data-bbox="1086 813 1429 853">34 (13,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 853 728 973">Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="728 853 1086 973">n. e.</td> <td data-bbox="1086 853 1429 973">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 973 728 1013">HR [95%-KI] ^c</td> <td colspan="2" data-bbox="728 973 1429 1013">0,23 [0,05; 1,00]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1013 728 1061">p-value</td> <td colspan="2" data-bbox="728 1013 1429 1061">0,050</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1061 728 1101">HR [95%-KI] ^d</td> <td colspan="2" data-bbox="728 1061 1429 1101">0,25 [0,09; 0,66]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1101 728 1157">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="728 1101 1429 1157">0,006</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 1157 1429 1204">Sensitivitätsanalysen</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 1204 1429 1252">Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1252 728 1292">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="728 1252 1086 1292">106</td> <td data-bbox="1086 1252 1429 1292">258</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1292 728 1332">Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="728 1292 1086 1332">5 (4,7)</td> <td data-bbox="1086 1292 1429 1332">34 (13,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1332 728 1372">Zeit bis zum Therapieabbruch</td> <td data-bbox="728 1332 1086 1372"></td> <td data-bbox="1086 1332 1429 1372"></td> </tr> </tbody> </table>			Historischer Vergleich mit Individualdaten	SIRIUS Daratumumab ^a	IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie	Hauptanalyse ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	Ereignisse n (%)	5 (4,7)	34 (13,2)	Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]	n. e.	n. e.	HR [95%-KI] ^c	0,23 [0,05; 1,00]		p-value	0,050		HR [95%-KI] ^d	0,25 [0,09; 0,66]		p-Wert	0,006		Sensitivitätsanalysen			Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b			Anzahl Teilnehmer	106	258	Ereignisse n (%)	5 (4,7)	34 (13,2)	Zeit bis zum Therapieabbruch		
Historischer Vergleich mit Individualdaten	SIRIUS Daratumumab ^a	IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie																																										
Hauptanalyse ^b																																												
Anzahl Teilnehmer	106	258																																										
Ereignisse n (%)	5 (4,7)	34 (13,2)																																										
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]	n. e.	n. e.																																										
HR [95%-KI] ^c	0,23 [0,05; 1,00]																																											
p-value	0,050																																											
HR [95%-KI] ^d	0,25 [0,09; 0,66]																																											
p-Wert	0,006																																											
Sensitivitätsanalysen																																												
Multiple Imputation der Kovariate β2-Mikroglobulin und Albumin ^b																																												
Anzahl Teilnehmer	106	258																																										
Ereignisse n (%)	5 (4,7)	34 (13,2)																																										
Zeit bis zum Therapieabbruch																																												

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)																											
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="282 523 728 608">aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="728 523 1417 608">n. e.</td> <td data-bbox="1417 523 1429 608">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 608 728 692">HR [95%-KI] ^c p-Wert</td> <td data-bbox="728 608 1417 692">0,27 [0,08; 0,90] 0,032</td> <td data-bbox="1417 608 1429 692"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 692 1417 738">PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 738 728 785">Anzahl Teilnehmer</td> <td data-bbox="728 738 1417 785">106</td> <td data-bbox="1417 738 1429 785">172</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 785 728 831">Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="728 785 1417 831">5 (4,7)</td> <td data-bbox="1417 785 1429 831">25 (14,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 831 728 943">Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]</td> <td data-bbox="728 831 1417 943">n. e.</td> <td data-bbox="1417 831 1429 943">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 943 728 1027">HR [95%-KI] ^c p-value</td> <td data-bbox="728 943 1417 1027">0,20 [0,03; 1,54] 0,123</td> <td data-bbox="1417 943 1429 1027"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1027 728 1121">HR [95%-KI] ^d p-Wert</td> <td data-bbox="728 1027 1417 1121">0,24 [0,09; 0,66] 0,006</td> <td data-bbox="1417 1027 1429 1121"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 1121 1417 1377"> <p>a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)</p> <p>b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die SAS Prozedur MI verwendet. Es wurden 10 imputierte Datensätze erzeugt. Das HR wurde für jeden imputierten Datensatz anhand des Modells wie in c) angegeben berechnet. Die Aggregation der HR über die verschiedenen imputierten Datensätze erfolgte mit der SAS Prozedur MIANALYZE.</p> <p>c: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazard Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF für die Schätzung des Daratumumab-Behandlungseffektes und folgenden weiteren Kovariablen: Alter (< 60 vs. 60 - 74 vs. ≥ 75), Geschlecht, Albumin (< 3,5 vs. ≥ 3,5 vs.</p> </td> </tr> </table>	aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]	n. e.	n. e.	HR [95%-KI] ^c p-Wert	0,27 [0,08; 0,90] 0,032		PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e			Anzahl Teilnehmer	106	172	Ereignisse n (%)	5 (4,7)	25 (14,5)	Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]	n. e.	n. e.	HR [95%-KI] ^c p-value	0,20 [0,03; 1,54] 0,123		HR [95%-KI] ^d p-Wert	0,24 [0,09; 0,66] 0,006		<p>a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)</p> <p>b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die SAS Prozedur MI verwendet. Es wurden 10 imputierte Datensätze erzeugt. Das HR wurde für jeden imputierten Datensatz anhand des Modells wie in c) angegeben berechnet. Die Aggregation der HR über die verschiedenen imputierten Datensätze erfolgte mit der SAS Prozedur MIANALYZE.</p> <p>c: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazard Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF für die Schätzung des Daratumumab-Behandlungseffektes und folgenden weiteren Kovariablen: Alter (< 60 vs. 60 - 74 vs. ≥ 75), Geschlecht, Albumin (< 3,5 vs. ≥ 3,5 vs.</p>			
aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]	n. e.	n. e.																											
HR [95%-KI] ^c p-Wert	0,27 [0,08; 0,90] 0,032																												
PomDex-behandelte Patienten der IMF-Kohorte ^e																													
Anzahl Teilnehmer	106	172																											
Ereignisse n (%)	5 (4,7)	25 (14,5)																											
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate] Median [95%-KI]	n. e.	n. e.																											
HR [95%-KI] ^c p-value	0,20 [0,03; 1,54] 0,123																												
HR [95%-KI] ^d p-Wert	0,24 [0,09; 0,66] 0,006																												
<p>a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)</p> <p>b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: 19,3 Monate). Für die Multiple Imputation wurde die SAS Prozedur MI verwendet. Es wurden 10 imputierte Datensätze erzeugt. Das HR wurde für jeden imputierten Datensatz anhand des Modells wie in c) angegeben berechnet. Die Aggregation der HR über die verschiedenen imputierten Datensätze erfolgte mit der SAS Prozedur MIANALYZE.</p> <p>c: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazard Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF für die Schätzung des Daratumumab-Behandlungseffektes und folgenden weiteren Kovariablen: Alter (< 60 vs. 60 - 74 vs. ≥ 75), Geschlecht, Albumin (< 3,5 vs. ≥ 3,5 vs.</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>fehlender Wert), β2-Mikroglobulin (< 3,5 vs. 3,5 - 5,5 vs. > 5,5 vs. fehlender Wert), vorangehende Pomalidomid Behandlung (ja vs. nein), vorangehende Carfilzomib Behandlung (ja vs. nein), Therapielinie (3 - 4 vs. 5 - 6 vs. \geq 7), Refraktärität (doppelt vs. dreifach vs. vierfach) d: Univariates Cox-Proportional-Hazard-Modell mit SIRIUS vs. IMF als einziger erklärenden Variablen e: mediane Nachbeobachtungsdauer: 17,2 Monate HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; n. e.: nicht erreicht; PomDex: Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus Quelle: (14)</p> <p>Die mediane Dauer bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wird weder in der SIRIUS-Studie, noch in den Behandlungsdaten der Patienten der IMF-Kohorte erreicht. Der Vergleich der Daratumumab Monotherapie mit der patientenindividuellen Therapie der IMF-Kohorte ergibt für Daratumumab-Patienten eine statistisch-signifikante Risikoreduktion für einen Therapieabbruch aufgrund von UE um 77 % (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,23 [0,05; 1,00]).</p> <p>Auch in diesem Fall unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Hauptanalyse.</p> <p>Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen für den Endpunkt <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> in der SIRIUS-Studie und in der IMF-Kohorte wurde ergänzend eine Berechnung des historischen Vergleichs mit einem multivariaten Cox-Proportional Hazard Modell mit schrittweiser Variablenselektion entsprechend den im Dossier verwendeten Modellen berechnet. Die Ergebnisse dieser Analysen sind konsistent mit den hier dargestellten Ergebnissen (HR [95%-KI]: 0,20 [0,07; 0,59]; p = 0,003; mit multipler Imputation von Albumin und β2-Mikroglobulin: HR [95%-KI]: 0,25 [0,10; 0,65]; p = 0,005; Kovariablen im Modell jeweils: Albumin, β2-Mikroglobulin).</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><u>Subgruppenanalyse des historischen Vergleichs mit Individualdaten SIRIUS vs. IMF-Kohorte</u></p> <p>Subgruppenanalysen werden für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS</i> und <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> durchgeführt, die für den historischen Vergleich der SIRIUS-Studie mit den Behandlungsdaten der IMF-Kohorte herangezogen werden.</p> <p>Tabelle 10: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte ^a) der Endpunkte für den historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF</p> <table border="1" data-bbox="286 837 1420 1377"> <thead> <tr> <th>Subgruppe \ Endpunkt</th> <th>OS</th> <th>TTNT</th> <th>PFS</th> <th>Therapieabbruch aufgrund von UE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (<i>< 65 Jahre vs. 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre</i>)</td> <td>0,6074</td> <td>0,4246</td> <td>0,5952</td> <td>0,3653</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (<i>männlich vs. weiblich</i>)</td> <td>0,7217</td> <td>0,8422</td> <td>0,3980</td> <td>0,1177</td> </tr> <tr> <td>Therapielinie (<i>3. – 4. vs. 5. – 6. vs. ≥ 7.</i>)</td> <td>0,4279</td> <td>0,0977</td> <td>0,2203</td> <td>< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Albumin (<i>< 3,5 g/dL vs. ≥ 3,5 g/dL vs. unbekannt</i>)</td> <td>0,6524</td> <td>0,6608</td> <td>0,8948</td> <td>0,3786</td> </tr> </tbody> </table>		Subgruppe \ Endpunkt	OS	TTNT	PFS	Therapieabbruch aufgrund von UE	Alter (<i>< 65 Jahre vs. 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre</i>)	0,6074	0,4246	0,5952	0,3653	Geschlecht (<i>männlich vs. weiblich</i>)	0,7217	0,8422	0,3980	0,1177	Therapielinie (<i>3. – 4. vs. 5. – 6. vs. ≥ 7.</i>)	0,4279	0,0977	0,2203	< 0,0001	Albumin (<i>< 3,5 g/dL vs. ≥ 3,5 g/dL vs. unbekannt</i>)	0,6524	0,6608	0,8948	0,3786	
Subgruppe \ Endpunkt	OS	TTNT	PFS	Therapieabbruch aufgrund von UE																							
Alter (<i>< 65 Jahre vs. 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre</i>)	0,6074	0,4246	0,5952	0,3653																							
Geschlecht (<i>männlich vs. weiblich</i>)	0,7217	0,8422	0,3980	0,1177																							
Therapielinie (<i>3. – 4. vs. 5. – 6. vs. ≥ 7.</i>)	0,4279	0,0977	0,2203	< 0,0001																							
Albumin (<i>< 3,5 g/dL vs. ≥ 3,5 g/dL vs. unbekannt</i>)	0,6524	0,6608	0,8948	0,3786																							

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)
	β2-Mikroglobulin (B2M) (B2M < 3,5 g/L vs. 3,5 g/L ≤ B2M ≤ 5,5 g/L vs. B2M ≥ 5,5 g/L vs. fehlend)	0,0203	0,0325	0,2192	< 0,0001	
	Vorbehandlung mit Pomalidomid (ja vs. nein)	0,6277	0,5129	0,8737	0,0895	
	Vorbehandlung mit Carfilzomib (ja vs. nein)	0,2904	0,3990	0,0590	0,1272	
	Refraktärität (doppelt refraktär vs. dreifach refraktär vs. vierfach refraktär)	0,7297	0,1012	0,2208	0,1635	
	Region (USA vs. EU vs. andere)	0,7696	0,6012	0,0756	0,6243	
	a: Für die Berechnung der Interaktions p-Werte wird ein Cox-Regressions-Modell mit der Variable SIRIUS vs. IMF, der Subgruppen-Variable und einem Interaktionsterm mit Studienzugehörigkeit*Subgruppe berechnet. B2M: β2-Mikroglobulin; dL: Deziliter; g: Gramm; EU: Europa; L: Liter; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); TTNT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (Time to Next Treatment); UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs.: versus Quelle: (14)					

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>Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse in den Subgruppenkategorien für die Endpunkte berichtet, für die in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag (p-Wert des Interaktionstests $\leq 0,05$).</p> <p>Tabelle 11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p \leq 0,05$; historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th colspan="3">SIRIUS Daratumumab (N = 106)</th> <th colspan="3">IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie (N = 258)</th> <th>Historischer Vergleich mit Individualdaten</th> </tr> <tr> <th>Anzahl Studien- teil- nehmer n (%)</th> <th>Ereig- nisse pro Sub- gruppen- kate- gorie n (%)</th> <th>Monate bis zum Ereignis Median [95%-KI]</th> <th>Anzahl Studien- teil- nehmer n (%)</th> <th>Ereig- nisse pro Sub- gruppen- kate- gorie n (%)</th> <th>Monate bis zum Ereignis Median [95%-KI]</th> <th>HR [95%KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td colspan="8">$\beta 2$-Mikroglobulin (B2M)</td> </tr> <tr> <td>B2M < 3,5 g/L</td> <td>37 (34,9)</td> <td>14 (37,7)</td> <td>n. e. [26,3; n. e.]</td> <td>48 (18,6)</td> <td>33 (68,8)</td> <td>14,0 [7,5; 21,9]</td> <td>0,21 [0,09; 0,50]; 0,0004</td> </tr> <tr> <td>3,5 g/L \leq B2M \leq 5,5 g/L</td> <td>30 (28,3)</td> <td>22 (73,3)</td> <td>15,1 [9,4; 18,9]</td> <td>27 (10,5)</td> <td>18 (66,7)</td> <td>11,1 [4,6; 21,1]</td> <td>0,55 [0,19; 1,60]; 0,2699</td> </tr> <tr> <td>B2M \geq 5,5 g/L</td> <td>39</td> <td>33</td> <td>10,3</td> <td>42</td> <td>30</td> <td>6,5</td> <td>0,43</td> </tr> </tbody> </table>			Subgruppe	SIRIUS Daratumumab (N = 106)			IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie (N = 258)			Historischer Vergleich mit Individualdaten	Anzahl Studien- teil- nehmer n (%)	Ereig- nisse pro Sub- gruppen- kate- gorie n (%)	Monate bis zum Ereignis Median [95%-KI]	Anzahl Studien- teil- nehmer n (%)	Ereig- nisse pro Sub- gruppen- kate- gorie n (%)	Monate bis zum Ereignis Median [95%-KI]	HR [95%KI]; p-Wert	Gesamtüberleben								$\beta 2$-Mikroglobulin (B2M)								B2M < 3,5 g/L	37 (34,9)	14 (37,7)	n. e. [26,3; n. e.]	48 (18,6)	33 (68,8)	14,0 [7,5; 21,9]	0,21 [0,09; 0,50]; 0,0004	3,5 g/L \leq B2M \leq 5,5 g/L	30 (28,3)	22 (73,3)	15,1 [9,4; 18,9]	27 (10,5)	18 (66,7)	11,1 [4,6; 21,1]	0,55 [0,19; 1,60]; 0,2699	B2M \geq 5,5 g/L	39	33	10,3	42	30	6,5	0,43
Subgruppe	SIRIUS Daratumumab (N = 106)			IMF-Kohorte patientenindividuelle Therapie (N = 258)			Historischer Vergleich mit Individualdaten																																																		
	Anzahl Studien- teil- nehmer n (%)	Ereig- nisse pro Sub- gruppen- kate- gorie n (%)	Monate bis zum Ereignis Median [95%-KI]	Anzahl Studien- teil- nehmer n (%)	Ereig- nisse pro Sub- gruppen- kate- gorie n (%)	Monate bis zum Ereignis Median [95%-KI]	HR [95%KI]; p-Wert																																																		
Gesamtüberleben																																																									
$\beta 2$-Mikroglobulin (B2M)																																																									
B2M < 3,5 g/L	37 (34,9)	14 (37,7)	n. e. [26,3; n. e.]	48 (18,6)	33 (68,8)	14,0 [7,5; 21,9]	0,21 [0,09; 0,50]; 0,0004																																																		
3,5 g/L \leq B2M \leq 5,5 g/L	30 (28,3)	22 (73,3)	15,1 [9,4; 18,9]	27 (10,5)	18 (66,7)	11,1 [4,6; 21,1]	0,55 [0,19; 1,60]; 0,2699																																																		
B2M \geq 5,5 g/L	39	33	10,3	42	30	6,5	0,43																																																		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
		(36,8)	(84,6)	[6,5; 15,1]	(16,3)	(71,4)	[3,5; 7,8]	[0,22; 0,85]; 0,0152
	fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	141 (54,7)	86 (61,0)	13,2 [9,2; 16,4]	n. b.
	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie							
	β2-Mikroglobulin (B2M)							
	B2M < 3,5 g/L	37 (34,9)	30 (81,1)	7,4 [6,0; 13,8]	48 (18,6)	43 (89,6)	4,5 [3,3; 6,8]	0,38 [0,20; 0,70]; 0,0022
	3,5 g/L ≤ B2M ≤ 5,5 g/L	30 (28,3)	27 (90,0)	3,0 [2,2; 4,4]	27 (10,5)	23 (85,2)	6,8 [3,1; 8,8]	2,23 [0,74; 6,78]; 0,1564
	B2M ≥ 5,5 g/L	39 (36,8)	36 (92,3)	5,7 [2,4; 7,6]	42 (16,3)	38 (90,5)	3,0 [2,3; 5,1]	0,62 [0,33; 1,18]; 0,1459
	fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	141 (54,7)	110 (78,0)	5,6 [4,2; 6,7]	n. b.
	Therapieabbruch aufgrund von UE							
	Therapielinie							
	3. – 4.	19 (17,9)	2 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	58 (22,5)	8 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,12; 5,72]; 0,8576
	5. – 6.	42 (39,6)	3 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	138 (53,5)	17 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,54]; 0,0092

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	≥ 7.	45 (42,5)	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	62 (24,0)	9 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; 0,00]; < 0,0001
	β2-Mikroglobulin (B2M)							
	B2M < 3,5 g/L	37 (34,9)	1 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	48 (18,6)	3 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,13; 15,24] 0,7832
	3,5 g/L ≤ B2M ≤ 5,5 g/L	30 (28,3)	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	27 (10,5)	5 (18,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; 0,00] < 0,0001
	B2M ≥ 5,5 g/L	39 (36,8)	4 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	42 (16,3)	10 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,09; 1,76] 0,2246
	fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	141 (54,7)	16 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
	B2M: β2-Mikroglobulin; dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; n: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: (14)							
	Für die Subgruppe β2-Mikroglobulin zeigt sich für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie</i> ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bezüglich des Endpunktes <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> ergibt sich für die Subgruppen β2-Mikroglobulin und Therapielinie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Hierbei ist zu beachten, dass in den Subgruppen des Endpunktes <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> die Ereigniszahl z. T. unter zehn lag und somit keine klare Aussage							

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>zu einer Modifikation des Behandlungseffektes getroffen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich auch in der neuen Analyse statistisch signifikante Vorteile von Daratumumab als Monotherapie im Vergleich zu einer patienten-individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in den Endpunkten Gesamtüberleben und Therapieabbruch aufgrund von UE.</p> <p>Die vorliegenden Analysen berücksichtigen Kritikpunkte des IQWiG und erweitern die Analysen noch mit verschiedenen Sensitivitätsanalysen. Diese zeigen robuste Ergebnisse im Vergleich zur Hauptanalyse. Hier ist besonders hervorzuheben, dass die Ergebnisse des Vergleichs von Daratumumab als Monotherapie mit Pomalidomid-Dexamethason bezüglich des Gesamtüberlebens konsistent mit den Ergebnissen aus dem vorhergehenden Dossier sind (15). Im vorhergehenden Dossier wurde ebenfalls ein Vergleich einer Daratumumab Monotherapie mit Pomalidomid-Dexamethason vorgenommen, wobei als Vergleichsarm der Verumarm der MM003 Studie verwendet wurde. Sowohl im naiven Vergleich, als auch in einem Vergleich mittels eines matching-adjustierten indirekten Vergleichs konnte ein signifikanter Vorteil für die Daratumumab-Monotherapie beobachtet werden (naiv: HR [95 %-KI]: 0,61 [0,46; 0,81]; MAIC HR [95 %-KI]: 0,56 [0,38; 0,83]). Auch für den Endpunkt <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> konnte in dem naiven Vergleich mit der MM003 Studie ein signifikanter Vorteil gesehen werden (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,17; 0,92]).</p> <p>Obwohl der vorliegende indirekte Vergleich mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden ist, erhöhen die robusten Ergebnisse über die verschiedenen hier vorgelegten Sensitivitätsanalysen und die konsistenten Ergebnisse über verschiedene Datenbasen hinweg die Aussagesicherheit.</p>	<p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen der Daratumumab-Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus folgenden Gründen nicht möglich:</p> <p>Zum einen sind die Patientencharakteristika zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte in relevanten Merkmalen unterschiedlich. Beispielsweise haben 80 % der Patienten aus der SIRIUS-Studie eine Vortherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation erhalten gegenüber 56 % der Patienten aus der IMF-Kohorte. Weiterhin weisen die Patienten deutliche Unterschiede in der Zeit bis zur Refraktärität auf. Die Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Refraktärität betrug bei Patienten der SIRIUS-Studie im Median 4,8 Jahre im Vergleich zu 3,1 Jahren bei Patienten der IMF-Kohorte.</p> <p>Zum anderen fehlen wesentliche Informationen über die Patientencharakteristika der Patienten</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>aus der IMF-Kohorte. Es liegen keine Angaben über den ECOG Performance Status und das ISS-Stadium, den Myelomtyp, das zytogenetische Profil, die Anzahl osteolytischer Läsionen, das Vorhandensein myelomassoziierter Osteopenie sowie einer extramedullären Manifestation des Plasmozytoms vor. Des Weiteren fehlen Angaben zu vorheriger Chemotherapie, Bestrahlung und Steroidtherapie. Die bestehenden Unsicherheiten werden zudem dadurch verstärkt, dass keine Informationen zu den verabreichten Dosierungen der Therapien vorliegen und für 15 % der Patienten der IMF-Kohorte keine Angaben zur weiteren Behandlung, beispielsweise Best-Supportive-Care, vorhanden sind.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen können bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer</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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der Ergebnisse aus dem vorliegenden indirekten Vergleich und der Robustheit und Konsistenz der statistisch signifikanten Vorteile zugunsten einer Daratumumab Monotherapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in den Endpunkten <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> besteht ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p>	<p>Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten. Solche großen Unterschiede liegen in dem vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte nicht vor.</p> <p>Der vorliegende nicht-adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet, ein Zusatznutzen von Daratumumab ist daher nicht belegt.</p>
S. 81, Z. 6; S. 81, Z. 27	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u> <u>Fragestellung 1</u></p> <p><i>Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet und die Angaben des pU stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Dies resultiert im Wesentlichen aus der zu hoch angesetzten jährlichen Steigerungsrate zur Ermittlung der Prävalenz sowie der fehlenden Berücksichtigung der Therapiebedürftigkeit bei der</i></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><i>in Schritt 6) ermittelten Obergrenze.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p><i>Andererseits führt die zu hoch angesetzte jährliche Steigerungsrate von 4,3 % für die Prävalenz zu einer möglichen Überschätzung.</i></p> <p><u>Anmerkung zu Fragestellung 1:</u></p> <p>Laut Nutzenbewertung wurde die Herleitung der Zielpopulation größtenteils nachvollziehbar dargestellt, weist jedoch methodische Mängel auf. Zu den als kritisch angesehenen Aspekten wird im Folgenden Stellung genommen.</p> <p>Insgesamt sei die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere wird dabei auf die Unsicherheit bei der Prävalenzberechnung anhand der Übertragung der 10-Jahres-Überlebensrate auf die 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013 hingewiesen. Darüber hinaus bestehen laut Nutzenbewertung Unsicherheiten beim Anteil des Multiplen Myeloms an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 sowie den Anteilen derjenigen mit <i>Smoldering Multiple Myeloma (SMM)</i>, und bei der Ermittlung des Anteils der Erstlinientherapie. Diese Unsicherheiten wurden bereits im Dossier eingeräumt und ihnen wurde durch die Angabe von großzügigen Spannen Rechnung getragen.</p> <p>Laut Nutzenbewertung stellt die Zielpopulation tendenziell eine Überschätzung dar, was im Wesentlichen aus der zu hoch angesetzten jährlichen Steigerungsrate zur Ermittlung der Prävalenz als einer von zwei genannten Punkten resultiert. Bei der Abfrage der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) wurden allerdings die Zahlen zur 10-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2009 bis 2013 übersehen und sind daher</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>fälschlicherweise nicht in die Berechnungen eingegangen. Die Berechnungen werden im Folgenden entsprechend angepasst. Ebenso wird in der folgenden Berechnung die Patientengruppe eingeschlossen, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wird, um die gesamte Zielpopulation von Daratumumab zu bestimmen.</p> <p>Prävalenz im Jahr 2017</p> <p>Gemäß der Herleitung im Abschnitt 3.2.3 des Dossiers beträgt die Prävalenz (ICD-10 C90) im Jahr 2013 für Frauen 15.380 - 16.553 und für Männer 16.421 - 19.337, was zu einer Gesamtprävalenz von 31.801 - 35.890 Patienten führt. Zur Berechnung der jährlichen Steigerungsrate werden die 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2009 bis 2013 aus einer Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD (16) herangezogen (Tabelle 12).</p> <p><i>Tabelle 12: 10-Jahresprävalenz in den Jahren 2009 bis 2013 gemäß Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten sowie daraus berechnete Steigerungsraten in den Jahren 2010 bis 2013</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1002 1420 1230"> <thead> <tr> <th>Jahre</th> <th>2009</th> <th>2010</th> <th>2011</th> <th>2012</th> <th>2013</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weiblich</td> <td>12.532</td> <td>12.832</td> <td>12.921</td> <td>13.100</td> <td>13.034</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>13.918</td> <td>14.193</td> <td>14.681</td> <td>15.116</td> <td>15.347</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>26.450</td> <td>27.025</td> <td>27.602</td> <td>28.216</td> <td>28.381</td> </tr> <tr> <td>Steigerungsrate</td> <td>/</td> <td>2,17</td> <td>2,14</td> <td>2,22</td> <td>0,58</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (16)</p> <p>Wird eine konstante Steigerung angenommen, beträgt die mittlere jährliche Steigerungsrate demnach 1,78 %. Diese wird auf die Prävalenz im Jahr 2013 übertragen, um die Prävalenz im Jahr 2017 zu schätzen (Tabelle 13). Laut</p>	Jahre	2009	2010	2011	2012	2013	Weiblich	12.532	12.832	12.921	13.100	13.034	Männlich	13.918	14.193	14.681	15.116	15.347	Gesamt	26.450	27.025	27.602	28.216	28.381	Steigerungsrate	/	2,17	2,14	2,22	0,58	
Jahre	2009	2010	2011	2012	2013																											
Weiblich	12.532	12.832	12.921	13.100	13.034																											
Männlich	13.918	14.193	14.681	15.116	15.347																											
Gesamt	26.450	27.025	27.602	28.216	28.381																											
Steigerungsrate	/	2,17	2,14	2,22	0,58																											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																									
	<p>Nutzenbewertung betrage die mittlere Steigerungsrate 1,42 %. Dies resultiert wahrscheinlich aus der Berechnung der vier Steigerungsrate durch die 5 Berichtsjahre. Aus Sicht von Janssen ist es adäquat, den Mittelwert der vier Steigerungsrate, die auf Basis von 5 Berichtsjahren ermittelt werden können, durch die Anzahl der in die Berechnung eingehenden Steigerungsrate zu teilen, da es sonst zu einer Unterschätzung führt.</p> <p><i>Tabelle 13: Schätzung der Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für die Jahre 2013 bis 2017 anhand einer errechneten durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 1,78 %.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Jahre</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weiblich</td> <td>15.380 - 16.553</td> <td>15.654 - 16.848</td> <td>15.933 – 17.148</td> <td>16.217 – 17.453</td> <td>16.506 – 17.764</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>16.421 - 19.337</td> <td>16.713 – 19.681</td> <td>17.010 – 20.031</td> <td>17.313 – 20.388</td> <td>17.621 – 20.751</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>31.801 - 35.890</td> <td>32.367 – 36.529</td> <td>32.943 – 37.179</td> <td>33.529 a – 37.841</td> <td>34.126 a – 38.515</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Aufgrund der mathematischen Rundung ergibt sich eine Differenz von N = 1 oder 2 aus der Summe der Untergruppen Weiblich und Männlich.</p> <p>Berechnung der Zielpopulation</p>	Jahre	2013	2014	2015	2016	2017	Weiblich	15.380 - 16.553	15.654 - 16.848	15.933 – 17.148	16.217 – 17.453	16.506 – 17.764	Männlich	16.421 - 19.337	16.713 – 19.681	17.010 – 20.031	17.313 – 20.388	17.621 – 20.751	Gesamt	31.801 - 35.890	32.367 – 36.529	32.943 – 37.179	33.529 a – 37.841	34.126 a – 38.515	
Jahre	2013	2014	2015	2016	2017																					
Weiblich	15.380 - 16.553	15.654 - 16.848	15.933 – 17.148	16.217 – 17.453	16.506 – 17.764																					
Männlich	16.421 - 19.337	16.713 – 19.681	17.010 – 20.031	17.313 – 20.388	17.621 – 20.751																					
Gesamt	31.801 - 35.890	32.367 – 36.529	32.943 – 37.179	33.529 a – 37.841	34.126 a – 38.515																					

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>Die Herleitung und die daraus resultierenden Ergebnisse zur Zielpopulation sind in Abbildung 1 gezeigt.</p> <pre> graph TD S1[1. Schritt: Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)] --> S2[2. Schritt: Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)] S2 --> S3[3. Schritt: Therapiebedürftige Patienten] S3 --> S4[4. Schritt: Mindestens eine Vortherapie] S4 --> S5[5. Schritt: GKV-Anteil] S5 --> S6[6. Schritt: Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität] </pre> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; text-align: center;">1. Schritt</td> <td style="width: 55%; text-align: center;">Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">Anzahl Patienten: 34.126 – 38.515</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 33.205–37.475</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Therapiebedürftige Patienten</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 28.224-34.477</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Mindestens eine Vortherapie</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 15.241-22.410</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5. Schritt</td> <td style="text-align: center;">GKV-Anteil</td> <td style="text-align: center;">Anzahl Patienten: 12.245-19.474</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6. Schritt</td> <td style="text-align: center;">Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität</td> <td style="text-align: center;">GKV-Patienten in der Zielpopulation: 24.329 – 31.697</td> </tr> </table>	1. Schritt	Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)	Anzahl Patienten: 34.126 – 38.515	↓			2. Schritt	Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)	Anzahl Patienten: 33.205–37.475	↓			3. Schritt	Therapiebedürftige Patienten	Anzahl Patienten: 28.224-34.477	↓			4. Schritt	Mindestens eine Vortherapie	Anzahl Patienten: 15.241-22.410	↓			5. Schritt	GKV-Anteil	Anzahl Patienten: 12.245-19.474	↓			6. Schritt	Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität	GKV-Patienten in der Zielpopulation: 24.329 – 31.697	
1. Schritt	Prävalenz 2017 (ICD-10 C90)	Anzahl Patienten: 34.126 – 38.515																																	
↓																																			
2. Schritt	Prävalenz Multiples Myelom 2017 (ICD-10 C90.0)	Anzahl Patienten: 33.205–37.475																																	
↓																																			
3. Schritt	Therapiebedürftige Patienten	Anzahl Patienten: 28.224-34.477																																	
↓																																			
4. Schritt	Mindestens eine Vortherapie	Anzahl Patienten: 15.241-22.410																																	
↓																																			
5. Schritt	GKV-Anteil	Anzahl Patienten: 12.245-19.474																																	
↓																																			
6. Schritt	Ergebnis auf Basis von Daten aus der Versorgungsrealität	GKV-Patienten in der Zielpopulation: 24.329 – 31.697																																	

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><i>Abbildung 1: Herleitung der GKV-Zielpopulation und Gegenüberstellung mit dem Ergebnis basierend auf den Prävalenzzahlen aus einer GKV-Routinedatenanalyse (6. Schritt (17))</i></p> <p>Erläuterung zu den einzelnen Schritten im Flussdiagramm:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prävalenz im Jahr 2017 (s. o.) 2. Abzug der ICD-10 C90.1, ICD-10 C90.2 und ICD-10 C90.3 Diagnosen gemäß Daten aus den vorliegenden Landeskrebsregistern. 3. Abzug von Patienten mit einer Diagnose SMM: bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mit einer Spanne von 8 - 15 % quantifiziert (18-20); Patienten, die keine Therapie wünschen: Mit 0,4 % gemäß einer Analyse von Raab et al. (21) ist dieser Anteil vor dem Hintergrund der Unsicherheit der Schätzung vernachlässigbar. Folglich wird in diesem Schritt ein Anteil von 8 - 15 % abgezogen. 4. Abzug von Patienten mit einer Erstlinientherapie anhand von Daten des Therapiemonitors Multiples Myelom: Bei dieser Stichprobe befanden sich 35 % der Patienten in der Erstlinientherapie (6). Dies ist vergleichbar mit der Publikation von Raab et al., die einen Anteil von 46 % an Patienten mit Erstlinientherapie ermittelten (21). Es werden daher 35 - 46 % von der Spanne abgezogen. Zur Studie von Raab et al. wird in der Nutzenbewertung angemerkt, dass hier Patientinnen und Patienten aus mehreren Ländern betrachtet werden, wodurch die Übertragbarkeit des angesetzten Anteils in der Erstlinientherapie auf die Versorgungssituation in Deutschland unklar ist. Da diese Studie hier 	

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>herangezogen wird, um die Spanne in der Zielpopulation zu vergrößern und somit den Unsicherheiten bei der Berechnung besser Rechnung zu tragen, ist das Einbringen dieser Unsicherheit in die Berechnung aus unserer Sicht sehr gut vertretbar.</p> <p>5. Der Anteil der Population in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) liegt bei 86,9 %, basierend auf 71,4 Millionen GKV-Versicherten (Stand 2016) bei einer Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (Stand 2015) in Deutschland (22). Nach Abzug von 13,1 % beträgt die berechnete Zielpopulation somit 12.245 - 19.474 Patienten.</p> <p>6. Aufgrund der Unsicherheiten wurde die Prävalenz, die als Basis dieser Berechnung dient, mit der Versorgungsrealität in Form von Routinedaten der GKV gegenübergestellt (17). Die Analyse ergab für das Jahr 2014 eine noch deutlich höhere Prävalenz von 50.272 Patienten mit Multiplem Myelom (ICD-10 C90.0 Diagnose) in der GKV (17). Analog zur oben durchgeführten Rechnung ergeben sich daraus eine Prävalenz von 53.005 im Jahr 2017 (1. und 2. Schritt), 45.054 - 48.765 therapiebedürftige Patienten (3. Schritt) und somit 24.329 - 31.697 therapiebedürftige Multiples Myelom-Patienten in der GKV, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (4. Schritt, 5. Schritt entfällt). Dem gegenüber scheint die hier berechnete GKV-Zielpopulation weiterhin eine deutliche Unterschätzung darzustellen.</p> <p>Dennoch liegen diese Angaben, wie bereits im Dossier diskutiert, deutlich höher als die Patientenzahlen in den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet (18-20), die aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit als nicht bewertbar angesehen wurden. Laut</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

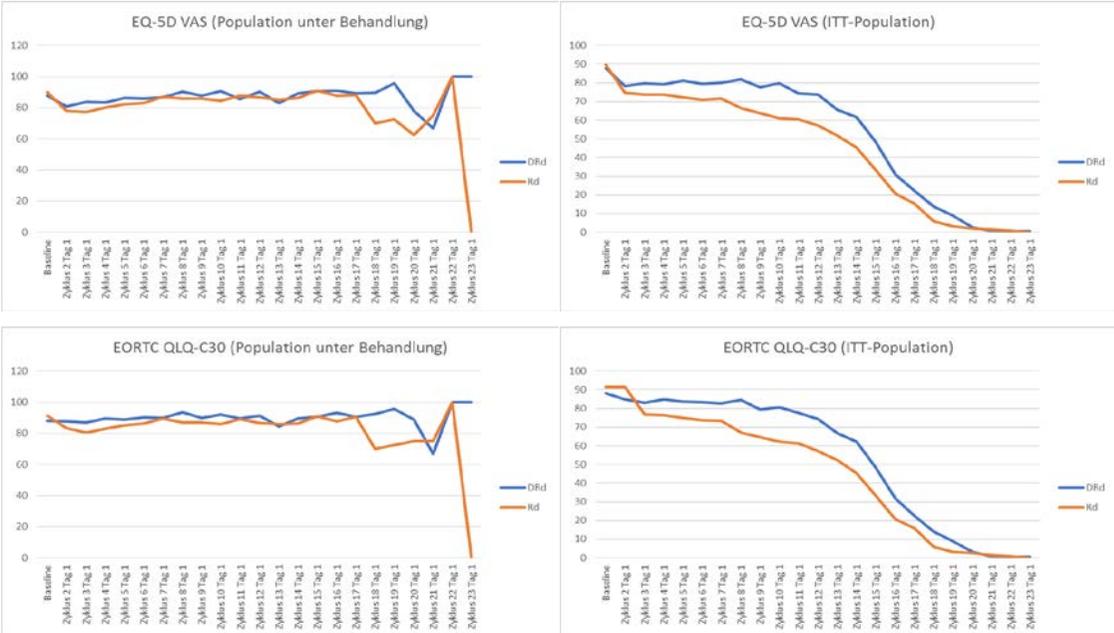
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung liegen die höheren Patientenzahlen im vorliegenden Dossier zu Daratumumab insbesondere in der Verwendung einer deutlich höheren Grundgesamtheit begründet. Die Plausibilität der höheren Grundgesamtheit wurde anhand von Routinedaten der GKV überprüft und dadurch weiterhin eher als Unterschätzung bewertet.</p> <p><u>Anmerkung zu Fragestellung 2:</u></p> <p>Analog zur Berechnung für Fragestellung 1 wird auch hier eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,78 % zugrunde gelegt und auf die im Dossier, Modul 3B, Abschnitt 3.2.4 mittels GKV-Routinedatenanalyse hergeleitete Zielpopulation in Deutschland von 2.587 - 3.749 Patienten bzw. vielmehr auf die 2.517 - 3.648 Patienten mit einer ICD10 C90.0-Diagnose übertragen. Demzufolge erhält man auf Basis dieser Analyse 2.654 - 3.846 Patienten in der Zielpopulation. Die GKV-Zielpopulation beträgt gemäß des im Dossier hergeleiteten Anteils der GKV-Versicherten im Jahr 2017 demnach 2.306 - 3.342 Patienten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die GKV-Zielpopulation erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, sollte auf mindestens 12.245 - 19.474 Patienten korrigiert werden. Die GKV-Zielpopulation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, sollte auf 2.306 - 3.342 Patienten korrigiert werden.</p> <p>Grundsätzlich sollten die Patientenzahlen beim Multiplen Myelom auf Basis der vom Robert-Koch-Institut berichteten 10-Jahresprävalenz beruhen, da es sich um die</p>	<p>Für Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a)), wurden dem Beschluss die Patientenzahlen aus den vorherigen Beschlüssen zum multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde gelegt (Ixazomib (6. Juli 2017), Carfilzomib (19. Januar 2017 und 2. Juni 2016), Elotuzumab (1.</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>höherwertige Evidenz handelt und ein offensichtlicher Unterschied zu den berichteten 5-Jahresprävalenzen besteht.</p>	<p>Dezember 2016)).</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen basieren auf einer höheren Grundgesamtheit, welche mit Unsicherheiten behaftet ist und tendenziell eine Überschätzung darstellt. Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus den vorherigen Beschlüssen zum multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.</p> <p>Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom (Patientenpopulation b)) wurden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss zur Nutzenbewertung von Daratumumab vom 1. Dezember 2016 zugrunde gelegt.</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vorgelegte Spanne für die Patientenzahlen liegt mit geringfügiger Abweichung im Bereich der Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss und</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)
		stellt nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.
S. 68, Z. 7	<p>Rücklaufquoten von Fragebögen</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Zusätzlich nimmt der Rücklauf von Fragebögen im Studienverlauf deutlich früher im Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm ab als im Vergleichsarm, bei potenziell informativen Gründen für diese Abnahmen: Zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) hatten im Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm 14 % der Patientinnen und Patienten nach Progression die Therapie abgebrochen (23% insgesamt), im Kontroll-Arm dagegen nach Progression 34 % (47 % insgesamt).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Den Aussagen des IQWiG kann nicht gefolgt werden. Werden die Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D und des EORTC QLQ-C30 für die beiden Arme grafisch gegenübergestellt, so liegen die prozentualen Rücklaufquoten des jeweiligen Erhebungsinstruments im DRd-Arm stets über denjenigen im Rd-Arm (Abbildung 2). Dieses gilt unabhängig davon, ob die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer oder auf die unter Behandlung stehende Population betrachtet wird.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>  <p>Abbildung 2: Grafische Gegenüberstellung der prozentualen Rücklaufquoten des EQ-5D VAS bzw. des EORTC QLQ-C30 im DRd- vs. Rd-Arm für die Population unter Behandlung und die ITT-Population</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</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 Rücklauf von Fragebögen nimmt im Studienverlauf im Lenalidomid + Dexamethason-Arm früher ab als im Verumarm (Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm). Dieses lässt sich mit der im Kontrollarm höheren Anzahl an Therapieabbrüchen infolge eines Progresses erklären. Zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) hatten im Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm lediglich 14,1 % der Patientinnen und Patienten infolge eines Progresses der Erkrankung die Therapie abgebrochen (23,3 % insgesamt), im Kontroll-Arm dagegen aufgrund des Progresses 34,2 % (47,0 % insgesamt).</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
<p>S. 26, Tab. 10; S. 27, Z. 8</p>	<p>Daten zum Therapie- und Studienabbruch der POLLUX-Studie</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Die Therapieabbrüche beruhten dabei in beiden Armen zum großen Teil auf Krankheitsprogression (14,0 % der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und 33,9 % im Vergleichsarm). Daten zu Therapie- und Studienabbruch liegen allerdings nur zum 1. Datenschnitt vor und es ist unklar, ob sich die Angaben auf den Abbruch aller oder irgendeiner der Therapiekomponenten beziehen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der Beschreibung der Charakterisierung der Studienpopulation betrachtet das IQWiG neben demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika auch die Rate an Therapieabbrüchen in dem jeweiligen Behandlungsarm. Diese dem Dossier entnommenen Daten beziehen sich auf den 1. Datenschnitt und beschreiben den Abbruch aller Therapiekomponenten.</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>Die analoge Auswertung für den 2. Datenschnitt werden in der Tabelle 14 dargestellt. Insgesamt nimmt die Therapieabbruchrate zu. Dieses ist jedoch auf die zu diesem Zeitpunkt bereits längere Therapiedauer zurückzuführen. Die Therapieabbruchrate im DRd-Arm beträgt 29,0 %, die Therapieabbruchrate infolge eines Krankheitsprogress 16,4 %. Die Therapieabbruchrate im Rd-Arm beträgt 53,7 %, bedingt durch einen Krankheitsprogress 39,6 %. Im zeitlichen Verlauf lässt sich feststellen, dass die Zunahme der Therapieabbruchrate primär mit dem Krankheitsprogress begründet werden kann.</p> <p><i>Tabelle 14: Übersicht über den Patientenfluss (Therapieabbrüche, Studienabbrüche) für den ersten und zweiten Datenschnitt der POLLUX-Studie</i></p> <table border="1" data-bbox="293 868 1330 1315"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">1. Datenschnitt</th> <th colspan="4">2. Datenschnitt</th> </tr> <tr> <th colspan="2">DRd</th> <th colspan="2">Rd</th> <th colspan="2">DRd</th> <th colspan="2">Rd</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Analyse-Population: ITT</td> <td>286</td> <td>100,0%</td> <td>283</td> <td>100,0%</td> <td>286</td> <td>100,0%</td> <td>283</td> <td>100,0%</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert, jedoch nicht behandelt ^a</td> <td>3</td> <td>1,0%</td> <td>2</td> <td>0,7%</td> <td>3</td> <td>1,0%</td> <td>2</td> <td>0,7%</td> </tr> <tr> <td>Behandelte Patienten ^a</td> <td>283</td> <td>99,0%</td> <td>281</td> <td>99,3%</td> <td>283</td> <td>99,0%</td> <td>281</td> <td>99,3%</td> </tr> <tr> <td>Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben ^b</td> <td>66</td> <td>23,3%</td> <td>132</td> <td>47,0%</td> <td>83</td> <td>29,0%</td> <td>152</td> <td>53,7%</td> </tr> <tr> <td>Grund für den Abbruch der Therapie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Krankheitsprogress</td> <td>40</td> <td>14,1%</td> <td>96</td> <td>34,2%</td> <td>47</td> <td>16,4%</td> <td>112</td> <td>39,6%</td> </tr> <tr> <td> Unerwünschtes Ereignis</td> <td>19</td> <td>6,7%</td> <td>23</td> <td>8,2%</td> <td>24</td> <td>8,4%</td> <td>25</td> <td>8,8%</td> </tr> <tr> <td> Nichteinhaltung der Studienmedikation</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> <td>5</td> <td>1,8%</td> <td>2</td> <td>0,7%</td> <td>7</td> <td>2,5%</td> </tr> <tr> <td> Abbruch durch den Patienten</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> <td>5</td> <td>1,8%</td> <td>3</td> <td>1,0%</td> <td>5</td> <td>1,8%</td> </tr> <tr> <td> Tod</td> <td>2</td> <td>0,7%</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> <td>4</td> <td>1,4%</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung des Arztes</td> <td>3</td> <td>1,1%</td> <td>2</td> <td>0,7%</td> <td>3</td> <td>1,0%</td> <td>2</td> <td>0,7%</td> </tr> <tr> <td>Patienten, die die Studie abgebrochen haben ^a</td> <td>34</td> <td>11,9%</td> <td>55</td> <td>19,4%</td> <td>45</td> <td>15,7%</td> <td>65</td> <td>23,0%</td> </tr> <tr> <td>Grund für den Abbruch der Studie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Tod</td> <td>30</td> <td>10,5%</td> <td>44</td> <td>15,5%</td> <td>40</td> <td>14,0%</td> <td>54</td> <td>19,1%</td> </tr> <tr> <td> Abbruch durch den Patienten</td> <td>3</td> <td>1,0%</td> <td>9</td> <td>3,2%</td> <td>4</td> <td>1,4%</td> <td>9</td> <td>3,2%</td> </tr> <tr> <td> Krankheitsprogress</td> <td>0</td> <td>0,0%</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> <td>0</td> <td>0,0%</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td> Lost to follow-up</td> <td>1</td> <td>0,3%</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> <td>1</td> <td>0,3%</td> <td>1</td> <td>0,4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Prozentzahl basierend auf der Anzahl randomisierter Patienten. ^b Prozentzahl basierend auf der Anzahl behandelter Patienten.</p>		1. Datenschnitt				2. Datenschnitt				DRd		Rd		DRd		Rd		n	%	n	%	n	%	n	%	Analyse-Population: ITT	286	100,0%	283	100,0%	286	100,0%	283	100,0%	Randomisiert, jedoch nicht behandelt ^a	3	1,0%	2	0,7%	3	1,0%	2	0,7%	Behandelte Patienten ^a	283	99,0%	281	99,3%	283	99,0%	281	99,3%	Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben ^b	66	23,3%	132	47,0%	83	29,0%	152	53,7%	Grund für den Abbruch der Therapie									Krankheitsprogress	40	14,1%	96	34,2%	47	16,4%	112	39,6%	Unerwünschtes Ereignis	19	6,7%	23	8,2%	24	8,4%	25	8,8%	Nichteinhaltung der Studienmedikation	1	0,4%	5	1,8%	2	0,7%	7	2,5%	Abbruch durch den Patienten	1	0,4%	5	1,8%	3	1,0%	5	1,8%	Tod	2	0,7%	1	0,4%	4	1,4%	1	0,4%	Entscheidung des Arztes	3	1,1%	2	0,7%	3	1,0%	2	0,7%	Patienten, die die Studie abgebrochen haben ^a	34	11,9%	55	19,4%	45	15,7%	65	23,0%	Grund für den Abbruch der Studie									Tod	30	10,5%	44	15,5%	40	14,0%	54	19,1%	Abbruch durch den Patienten	3	1,0%	9	3,2%	4	1,4%	9	3,2%	Krankheitsprogress	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	1	0,4%	Lost to follow-up	1	0,3%	1	0,4%	1	0,3%	1	0,4%	
	1. Datenschnitt				2. Datenschnitt																																																																																																																																																																															
	DRd		Rd		DRd		Rd																																																																																																																																																																													
	n	%	n	%	n	%	n	%																																																																																																																																																																												
Analyse-Population: ITT	286	100,0%	283	100,0%	286	100,0%	283	100,0%																																																																																																																																																																												
Randomisiert, jedoch nicht behandelt ^a	3	1,0%	2	0,7%	3	1,0%	2	0,7%																																																																																																																																																																												
Behandelte Patienten ^a	283	99,0%	281	99,3%	283	99,0%	281	99,3%																																																																																																																																																																												
Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben ^b	66	23,3%	132	47,0%	83	29,0%	152	53,7%																																																																																																																																																																												
Grund für den Abbruch der Therapie																																																																																																																																																																																				
Krankheitsprogress	40	14,1%	96	34,2%	47	16,4%	112	39,6%																																																																																																																																																																												
Unerwünschtes Ereignis	19	6,7%	23	8,2%	24	8,4%	25	8,8%																																																																																																																																																																												
Nichteinhaltung der Studienmedikation	1	0,4%	5	1,8%	2	0,7%	7	2,5%																																																																																																																																																																												
Abbruch durch den Patienten	1	0,4%	5	1,8%	3	1,0%	5	1,8%																																																																																																																																																																												
Tod	2	0,7%	1	0,4%	4	1,4%	1	0,4%																																																																																																																																																																												
Entscheidung des Arztes	3	1,1%	2	0,7%	3	1,0%	2	0,7%																																																																																																																																																																												
Patienten, die die Studie abgebrochen haben ^a	34	11,9%	55	19,4%	45	15,7%	65	23,0%																																																																																																																																																																												
Grund für den Abbruch der Studie																																																																																																																																																																																				
Tod	30	10,5%	44	15,5%	40	14,0%	54	19,1%																																																																																																																																																																												
Abbruch durch den Patienten	3	1,0%	9	3,2%	4	1,4%	9	3,2%																																																																																																																																																																												
Krankheitsprogress	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	1	0,4%																																																																																																																																																																												
Lost to follow-up	1	0,3%	1	0,4%	1	0,3%	1	0,4%																																																																																																																																																																												

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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die für den 1. Datenschnitt beschriebenen Therapieabbrüche beruhten dabei in beiden Armen zum großen Teil auf Krankheitsprogression (14,0 % der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und 33,9 % im Vergleichsarm). Die im 2. Datenschnitt beobachteten Therapieabbruchraten sind infolge der längeren Exposition auf die Therapie höher als im 1. Datenschnitt. Auch in diesem Datenschnitt lässt sich ein Therapieabbruch hauptsächlich auf einen eingetretenen Progress zurückführen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
S. 85, Z. 2	<p>Körpermaße eines Standardpatienten</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU bezieht sich auf die Körpermaße eines Standardpatienten und geht von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg sowie einer KOF von 1,8 m² laut Wissenschaftlichem Institut der AOK [55] aus. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg sowie eine durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m und damit eine KOF von 1,89 m² für Erwachsene aus [56]. Dadurch stellt der vom pU angesetzte Verbrauch von Daratumumab, Melphalan, Elotuzumab und Carfilzomib bei der Kostenberechnung eine Unterschätzung dar.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Dossier ist der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD anzugeben. Hintergrund ist,</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>dass Kostenvergleiche für Arzneimittel nach § 73 Absatz 8 SGB V mit Hilfe der DDD nach dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC-System) durchgeführt werden. „Das ehemalige Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) hat im Rahmen dieser Regelung das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) beauftragt, diese Klassifikation der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen. Im Januar 2004 wurde als erste Fassung die international gültige ATC-Klassifikation der WHO durch das BMGS für amtlich erklärt. Diese Klassifikation beruht auf der deutschen Übersetzung der WHO-Publikation, die das WIdO erstellt hat (23). Diese Klassifikation beruht auf der deutschen Übersetzung der WHO-Publikation, die das WIdO erstellt hat (23). Das WIdO veröffentlicht auch eine Methodik, nach der DDD festgelegt werden. Demnach gelten für DDD folgende Prinzipien: „In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene mit einem mittleren Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt. Bei Dosierungsempfehlungen, die die Körperoberfläche berücksichtigen, wird die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen mit 1,8 m² angenommen.“ (24). Wenn grundsätzlich der Verbrauch in DDD in einem Dossier angegeben werden soll und zudem die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD anzugeben ist, dann ist es nicht sachgemäß die Jahrestherapiekosten mithilfe der aktuellen Daten aus dem Mikrozensus zu berechnen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Verwendung eines mittleren Körpergewichts von 70 kg sowie einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,8 m² für einen Erwachsenen aus amtlichen Klassifikationen ist sachgemäß.</p>	<p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen</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)
		Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m ² (Berechnung nach Du Bois 1916).
S. 62, Z. 25	<p>Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalyse in der POLLUX-Studie</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Es wird nicht beschrieben, anhand welches Modells, bzw. Effektmaßes, diese Interaktionsbestimmung bei den patientenberichteten Endpunkten und den Nebenwirkungsendpunkten durchgeführt wird; dem Cox-Proportional-Hazards-Modell oder einem anderen wie etwa dem logistischen Regressionsmodell. Es werden jeweils HR, OR, RR und RD dargestellt aber nur 1 Interaktions-p-Wert. Für diese Nutzenbewertung wird von der Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells ausgegangen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Diese Annahme trifft für alle Endpunkte bis auf die PRO Endpunkte zu. Für die PRO Endpunkte wurden die Interaktions-p-Werte mittels des logistischen Regressionsmodells berechnet. Die Zusatzanalysen zu CASTOR und POLLUX (5) enthalten eine Gegenüberstellung der mittels Cox-Proportional-Hazard-Modells und logistischen Regressionsmodells berechneten Interaktions-p-Werte. Es zeigt sich nur eine sehr</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>geringe Anzahl an Subgruppenanalysen, die bei Berechnung des Interaktions-p-Wertes mittels des Cox-Modells eine diskrepante Interpretation zur Folge haben. Insbesondere ergibt sich keine Änderung bzgl. der vom IQWiG in der Nutzenbewertung betrachteten Subgruppen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
S. 24, Z. 3	<p>Beschreibung der Nachbeobachtungsdauer</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u> <i>Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 16 Wochen bei Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und 30 Tage bei Nebenwirkungen) oder bis zum Start einer neuen Antitumorthherapie (bzw. bis Progression) erhoben wurden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG macht in seiner Nutzenbewertung aus Sicht von Janssen unklare Angaben dazu, wie die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse in der POLLUX-Studie erhoben wurden. Janssen stellt daher klar, dass die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beiden Studien POLLUX und CASTOR auch nach Beendigung</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 Studienmedikation weiter erhoben wurden. Erhebungen dieser Endpunkte fanden bis zu vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation, bzw. möglichst vor dem Beginn einer neuen Antitumortherapie und dann jeweils 8 und 16 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation statt. Diese Erhebungen fanden unabhängig von einem Start einer neuen Antitumortherapie oder einem Progress statt.</p> <p>In beiden Studien wurden alle unerwünschten Ereignisse bis zu 30 Tage nach der Beendigung der Studienmedikation oder dem Beginn einer nachfolgenden Antitumortherapie erhoben. Alle andauernden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bis zur Erholung verfolgt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al. *European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma*. Haematologica. 2014;99(2):232-42.
2. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3004; Phase 3. EDMS No & Version: EDMS-ERI-76779402, 1.0. 2014.*
3. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. *Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(2):230-69.
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
5. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen zu CASTOR- und POLLUX-Studien*. 2017.
6. O.I.s. *Oncology Information Service. Therapiemonitor Multiples Myelom 2016*. 2016.
7. O.I.s. *Oncology Information Service. Therapiemonitor Multiples Myelom 2017 HY1*. 2017.
8. O.I.s. *Oncology Information Service. Therapiemonitor Multiples Myelom 2017 Stem Cell Transplant in Relapsed/Refractory Patients*. 2017.
9. Bender R, Beckmann L, Lange S. *Biometrical issues in the analysis of adverse events within the benefit assessment of drugs*. Pharm Stat. 2016;15(4):292-6.
10. EMA. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. 23 February 2017. EMEA/H/C/004077/II/0002*. 2017.
11. Janssen-Cilag GmbH. *Nachtrag Anhang 4-A1 und 4-A4. Suchprofile zu RCT und weiteren Untersuchungen mit Daratumumab*. 2017.
12. Hernan MA, Robins JM. *Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available*. Am J Epidemiol. 2016;183(8):758-64.
13. Lin D.Y., Wei L.J. *The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model*. Journal of the American Statistical Association. 1989;84(408):1074-8.
14. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte*. 2017.
15. Janssen-Cilag GmbH. *Modul 4A des Dossiers Daratumumab zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1485/2016-05-25_Modul4A_Daratumumab.pdf.
16. RKI. *Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms*. 2017 [24.11.2017]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
17. Arvato Health Analytics GmbH. *Multiples Myelom - Prävalenz und Therapieleitlinien. Projekt in Zusammenarbeit mit Janssen-Cilag. Ergebnispräsentation AP1*. 2016.

18. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 452, Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Oktober 2016.* 2016.
19. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 426, Elotuzumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: August 2016.* 2016.
20. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 504, Ixazomib (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: April 2017.* 2017.
21. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. *Multiple myeloma: practice patterns across Europe. EHA Annual Congress Abstracts 2015:P647.* New Evidence in Oncology; Oct. 3.22015. p. 13-7.
22. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln.* 2017.
23. WiDO. *Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.* 2017.
24. WiDO. *Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen.* 2016.
https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_beschluss_2016_1216.pdf.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	29.11.2017
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)
-	-
-	-
-	-

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen 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. 16f.	<p>Anmerkung:</p> <p><i>IQWiG Nutzenbewertung</i></p> <p><i>„In der Studie CASTOR hatten vor Studienbeginn ca. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen 39 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. [...] Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, [...] werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</i></p> <p><i>Die vom pU vorgelegten Daten für Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben, erlauben damit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p> <p>Der Einschätzung des IQWiG wird nicht gefolgt, dass Patienten, die in der Studie CASTOR keine vorangegangene</p>	

Stellungnehmer: Amgen 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>Stammzelltransplantation erhalten haben (39 %) möglicherweise für eine Transplantation geeignet gewesen wären. In der Primärtherapie des multiplen Myeloms erhalten alle Patienten eine Stammzelltransplantation, wenn sie dafür geeignet sind, da deren Bedeutung für die Verlängerung des Gesamtüberlebens in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (Moreau <i>et al.</i>, 2015;Attal <i>et al.</i>, 1996;Child <i>et al.</i>, 2003) und diese in den aktuellen Leitlinien eindeutig empfohlen wird (Moreau <i>et al.</i>, 2017;NCCN, 2017;DGHO, 2013). Daher ist davon auszugehen, dass auch alle refraktären und/ oder rezidierten Patienten, die initial keine Stammzelltransplantation erhalten haben, vor Einschluss in die CASTOR-Studie nicht dafür geeignet waren.</p> <p>Faktisch handelt sich bei der vom IQWiG benannten Thematik um eine theoretische Diskussion, die nichts mit der Behandlungsrealität gemein hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Bewertung der Studie CASTOR im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist durchzuführen, da die Studie valide ist und die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht.</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung</p>

Stellungnehmer: Amgen 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>wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).</p>

Literaturverzeichnis

1. Attal, M., Harousseau, J.-L., Stoppa, A.-M., Sotto, J.-J., Fuzibet, J.-G., Rossi, J.-F., Casassus, P., Maisonneuve, H., Facon, T., Lfrah, N., Payen, C. & Bataille, R. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma *The New England Journal of Medicine*, 335, 91-97.
2. Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G., Bell, S. E., Hawkins, K., Brown, J., Dryson, M. T. & Selby, P. J. 2003. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1875-1883.
3. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Status September 2013.
4. Moreau, P., Attal, M. & Facon, T. 2015. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*, 125, 3076-3084.
5. Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avet-Loiseau, H., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Einsele, H., Zweegman, S., Facon, T., Cavo, M., Terpos, E., Goldschmidt, H., Attal, M. & Buske, C. 2017. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28.
6. NCCN, National Comprehensive Cancer Network 2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 3.2017.

5.3 Stellungnahme Prof. Dr. med. Katja Weisel und Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Datum	5. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Katja Weisel <i>Universitätsklinik Tübingen Medizinische Klinik II Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen katja.weisel@med.uni-tuebingen.de</i></p> <p>Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt <i>Universitätsklinik Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg Medizinische Klinik V Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg Hartmut.Goldschmidt@med.uni-heidelberg.de</i></p> <p>als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daratumumab ist ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, der in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason von EMA und FDA zugelassen ist. Die Zulassung der Kombinationstherapie erfolgte auf der Basis von 2 Phase III Studien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – POLLUX Studie [1] 2. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason – CASTOR Studie [2] <p>Die Zulassung der Monotherapie bei Patienten, die bereits einen Proteasomeninhibitor und ein immunmodulatorisches Agens erhalten haben und auf die letzte Therapie progredient sind, erfolgte aufgrund einer gepoolten Analyse von Daten aus Phase I/II und Phase II Studien, der Nutzenbewertung liegt die SIRIUS Studie zugrunde. [3]</p> <p>Die Studien zur Kombinationstherapie (POLLUX Studie und CASTOR Studie) wurden nahezu parallel durchgeführt und reihen sich in eine ganze Anzahl weiterer Phase III Studien in gleicher Indikation ein, die ebenfalls zu entsprechenden Zulassungen geführt haben und in der Regel bereits auch das Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – ELOQUENT-2 Studie [4] 2. Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – TOURMALINE MM01 [5] Studie 	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Carfilzomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason – ENDEAVOR Studie [2, 6]</p> <p>4. Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – ASPIRE Studie [7]</p> <p>Die nun folgende Stellungnahme bezieht sich auf das Nutzenbewertungsverfahren, das am 15.8.2017 aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze eröffnet wurde. Wir nehmen im folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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)
5, Tabelle 2	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Daratumumab-Monotherapie sollte die Therapie mit Pomalidomid + Dexamethason und die Therapie mit Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason aufgenommen werden. Beide Substanzkombinationen sind für Patienten nach Vorbehandlung mit einem PI und einem IMiD zugelassen, die auf die vorangegangene Therapie nicht mehr angesprochen haben. Hier gibt es zugelassene therapeutische Alternativen zur Monotherapie mit Daratumumab, die unserer Meinung nach ungerechtfertigt nicht in die Bewertung eingeflossen sind.</p>	<p>Für Patienten, die bereits einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Patientenpopulation b), ist die Evidenz limitiert. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind konkret für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Vortherapien zugelassen. Darüber hinaus kommen für Patientenpopulation b) auch die anderen genannten Therapien – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – in Betracht, die für die Behandlungssituation nach mindestens einer Vortherapie zugelassen sind.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden aggregierten Evidenz kann zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Behandlungsstandard benannt werden. Die Therapieauswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit von den individuellen Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens des Patienten auf die Vortherapie(n). Bei adäquat langem Ansprechen ist grundsätzlich auch eine Re-Therapie mit einer vorangegangenen Kombinationstherapie unter Berücksichtigung der vorhandenen Refraktärität gegenüber einem Proteasom-Inhibitor oder einem Immunmodulator möglich. Auch können nach Maßgabe des behandelnden Arztes Chemotherapeutika wie beispielsweise Melphalan, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carmustin oder Vincristin</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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)
		gegebenenfalls in Kombination mit einem Nebennierenrindenhormon (z.B. Prednison) patientenindividuell eine Therapieoption darstellen. Bei einigen Patienten sind alle antineoplastischen Ansätze ausgeschöpft, weshalb im vorliegenden Anwendungsgebiet für einen relevanten Anteil der Patienten auch eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) im Rahmen der patientenindividuellen Therapie angebracht sein kann.
6, 13	Die CASTOR Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG einbezogen. Dies ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar. Wie in der Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von Carfilzomib ausgeführt, ist die Begründung zum Ausschluss der CASTOR Studie artifiziell und nicht der Studienrealität und auch nicht der klinischen Realität entsprechend. Es wird angeführt, dass der Standardarm nicht entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde. Bortezomib ist im Rezidiv für Patienten nach einer Stammzelltransplantation und im Rezidiv für Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, zugelassen. Dies umfasst somit die Gesamtpopulation der Myelompatienten. Es wird angeführt, dass in der CASTOR Studie nicht nachgewiesen wurde, dass die Patienten, die in der Vorbehandlung keine Stammzelltransplantation bekommen haben, sich auch explizit hierfür nicht eignen. Dieses Argument führt die Bewertung einer Patientenpopulation ad absurdum und impliziert den	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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>systematischen Einschluss von Patienten, die sich für eine Stammzelltransplantation in der Vortherapie geeignet hätten, denen aber eine solche vorenthalten wurde. In der Regel wird international eine Stammzelltransplantation bis zum Alter von 65 Jahren, in manchen Ländern bis 70 Jahre oder bei entsprechendem biologischem Alter durchgeführt. Das mediane Alter der Patienten in der CASTOR Studie betrug 64 Jahre. 47% und 49% der Patienten waren in den Behandlungsarmen älter als 65 Jahre. Der Anteil der Patienten, die in der Vortherapie keine Stammzelltransplantation erhalten haben (61%) entspricht demnach völlig den Erwartungen an die Population. Ein systematischer Einschluss von Patienten, die sich für eine Stammzelltransplantation geeignet hätten, diese aber nicht bekommen haben, würde implizieren, dass in einer ganzen Vielzahl von Myelomzentren, die Patienten in die CASTOR Studie eingeschlossen haben, die Leitlinien nicht zur Anwendung kämen. Gleichzeitig hätte sich das aber bei einem medianen Alter von 64 Jahren und mehr als der Hälfte stammzelltransplantierte Patienten in der Studie nicht in einer Verschiebung der prozentualen Anteile widerspiegelt. Der Vollständigkeit halber sollte noch erwähnt sein, dass eine Melphalanbehandlung mit anschließender Stammzelltransplantation in der Vortherapie keinen Einfluss auf das Ergebnis einer Rezidivtherapie hat.</p> <p>Der Ausschluss der CASTOR Studie aus der Nutzenbewertung bedeutet auch den Ausschluss einer Studie, die in der klinischen</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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>Behandlungsrealität an Bedeutung gewinnt. Mit dem zunehmenden Einsatz von Lenalidomid in der Primärtherapie werden zunehmend Lenalidomid-refraktäre Patienten in die Rezidivbehandlung eintreten. Diese waren aber von allen durchgeführten Studien mit einem Standardarm bestehend aus Lenalidomid + Dexamethason (ASPIRE Studie, ELOQUENT-2 Studie, POLLUX Studie, TOURMALINE MM-001 Studie) ausgeschlossen. Für Lenalidomid-refraktäre Patienten werden dringend wirksame Rezidivtherapien benötigt.</p>	<p>der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).</p>
7, 11	<p>Die wissenschaftlichen Sachverständigen begrüßen ausdrücklich, dass die gewählte Dosierung von Dexamethason im Vergleichsarm der POLLUX Studie in der Nutzenbewertung anerkannt wird. Dies entspricht in vollem Umfang der besten wissenschaftlichen Erkenntnis.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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)
11, 8	<p>Das IQWiG sieht in der Nutzenbewertung für die Kombination von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ausschließlich einen Zusatznutzen für Frauen und nicht für Männer. Dies sehen wir höchst kritisch. Das Studienprotokoll zur POLLUX Studie sah keine präspezifizierte Analyse für eine geschlechterspezifische Auswertung vor. Warum diese Auswertung durch das IQWiG erfolgte und zentral zur Nutzenbewertung beigetragen hat, ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar. Die wissenschaftlichen Sachverständigen stimmen mit dem IQWiG überein, dass in Anbetracht der Vielzahl der Neuzulassungen und therapeutischen Alternativen grundsätzlich die Identifikation von Subgruppen, die von der innovativen Therapie im Besonderen oder eben nicht im Besonderen profitieren, wünschenswert ist. Dies sollte aber stets anhand präspezifizierter statistischer Analysen oder bestenfalls in Studien, die für Subgruppen zur Verfügung stehen, erfolgen und darf nicht auf artifiziellen Analysen basieren. Das wird der Verantwortung, die wir gegenüber unseren Patienten haben, für jeden einzelnen die bestmögliche Therapie auszuwählen, nicht gerecht.</p> <p>Durch die Vielzahl der therapeutischen Alternativen beim Multipen Myelom ergibt sich die Möglichkeit, die Therapie dem einzelnen Patienten anzupassen. Dies erfordert die Berücksichtigung der Erkrankungsbiologie, der Aggressivität des Rezidives, der Komorbiditäten und der Lebensumstände des Patienten. Als Sachverständige müssen wir es als ungerechtfertigt ansehen, wenn</p>	<p>In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).</p> <p>Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.</p> <p>Durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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)
	eine solch wegweisende Therapieergänzung, wie die Hinzunahme des Antikörpers Daratumumab zu den verfügbaren Standardtherapien aufgrund der Geschlechterzugehörigkeit einem Patienten ermöglicht und dem anderen vorenthalten wird.	POLLUX-Studie verbleiben Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren.
12, Tabelle 3	Aus wissenschaftlicher Sicht ist aufgrund des signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben der POLLUX Studie für die Substanzkombination Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ein beträchtlicher Zusatznutzen und aufgrund der Daten zum Ansprechen und zum progressionsfreien Überleben für die Substanzkombination Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ein erheblicher Zusatznutzen gegeben.	Für das Gesamtüberleben ist ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapien vorhanden, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich des Gesundheitsstatus und der Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Des Weiteren liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der metaanalytischen Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapien durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 – 4) und spezifischen unerwünschten Ereignissen (febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

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>Brustraums und Mediastinums). Allerdings sind keine Unterschiede bei der Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorhanden. Somit werden die im Daratumumab-Arm beobachteten Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen vor dem Hintergrund, dass keine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten vorhanden ist und aufgrund der Schwere der Erkrankung, nicht als schwerwiegend bewertet. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht gerechtfertigt. Zusammenfassend wird für die Daratumumab-Kombinationstherapien für die Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie, aufgrund der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p>
9ff.	Das Gutachten weist repetitiv auf die o.g. Punkte hin, so dass weitere relevante spezifische Aspekte aus wissenschaftlicher Sicht nicht gegeben sind.	

Literaturverzeichnis

1. **Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ et al.** Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2016;375(14):1319-1331.
2. **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T et al.** Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2016;375(8):754-766.
3. **Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A et al.** Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551-1560.
4. **Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S et al.** Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2015.
5. **Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M et al.** Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2016;374(17):1621-1634.
6. **Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L et al.** Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The lancet oncology* 2016;17(1):27-38.
7. **Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I et al.** Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2015;372(2):142-152.

5.4 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	05.12.2017
Stellungnahme zu	Daratumumab/ Darzalex®/ 2017-08-15-D-310
Stellungnahme von	<i>medac GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1 zweckmäßige Vergleichstherapie: Daratumumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. In der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche der G-BA bestimmt, wird unter anderem Bortezomib oder Lenalidomid oder Elotuzumab erwähnt. Allerdings findet der Wirkstoff Carfilzomib keine Erwähnung. Nach welchen Gesichtspunkten wählt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie aus? [1]</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde basierend auf den Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegt.</p> <p>In der Behandlung des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie wird ganz überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin angewendet. Zudem steht Bortezomib als Monotherapie zur Verfügung. Elotuzumab ist ausschließlich, Carfilzomib daneben auch in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid zugelassen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Die Evidenz für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason weist dabei eine im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen schlechtere Datenlage auf, diese Option wird aber dennoch, insbesondere aufgrund von potentiellen therapie relevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Aufgrund der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation von Patientenpopulation a) (Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben) besteht.</p> <p>Mit Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) sowie mit Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason oder mit Lenalidomid und Dexamethason) stehen weitere für die Patientenpopulationen a) zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die jedoch recht neu sind und deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Demzufolge stellen Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a), dar.</p>
<p>Punkt 2: Welche Patienten profitieren am Meisten von Daratumumab? Welche Biomarker existieren für eine optimale Patientenselektion? Mittlerweile sind mehr als fünf Substanzen in der second Line des multiplen Myelom zugelassen. Nach welchen Kriterien erfolgt die Auswahl für Daratumumab?</p>	<p>Die Fragen haben keinen direkten Bezug zur konkreten Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis [1] 2017-08-15_Informationen-zVT_Daratumumab-D-310

5.5 Stellungnahme des Universitätsklinikum Würzburg

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom vertreten durch den Vorsitzenden Herrn Prof. Dr Hermann Einsele, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg E-Mail: einsele_h@ukw.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übersicht 1. Zusammenfassung 2. Einleitung 3. Stand der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom 4. Dossier und Bewertung von Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason) 5. Ausmaß des Zusatznutzens	
1. Zusammenfassung Im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) wird für Daratumumab eine Frühe Nutzenbewertung durchgeführt. Daratumumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der monoklonale Antikörper Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapiekombination für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit mindestens einer Vortherapie (So war die Rate an Nebenwirkungen nur geringfügig höher im experimentellen Dara-Rd vs dem Standardarm Rd) Die Überlebenszeit wird statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Die gezeigte Hazard Ratio für progressionsfreies Überleben im Vergleich Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason vs Rd in der Pollux-Studie wurde bei rezidierten Myelompatienten bisher mit keiner der verfügbaren Kombinationen auch nur annähernd erreicht.	

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu Lenalidomid/Dexamethason führte bis auf die Infusionsreaktionen nicht zu zusätzlichen Nebenwirkungen.	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, 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 (bei etwa 75% der Patienten). Es stellt die zweithäufigste hämatologische Neoplasie dar mit etwa 6.500 Neuerkrankungen pro Jahr.</p>	
<p>3. Stand der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert [Durie et al. 2006]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich durch die Einführung der Proteasomen-Inhibitoren Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib, des Histondeacetylase-Inhibitors Panobinostat und der drei immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid und der beiden Myelom-gerichteten monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab grundlegend gewandelt. Trotz dieser Entwicklungen bleibt vor allem das rezidierte Multiple Myelom eine inkurable Erkrankung.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund zunehmender genetischer Instabilität, neuer Mutationen und Selektion von resistenten Tumorzellklonen wird das Multiple Myelom unter Therapie zunehmend therapierefraktärer und aggressiver. Außerdem schränken die kumulative Toxizität der Vortherapie, die fortschreitende Knochenmarkinsuffizienz und die Immunparalyse, wie auch die sich häufig verschlechternde Nierenfunktion, die Behandlungsmöglichkeiten der Patienten ein. Daher werden für Patienten in der Rezidiv-Situation dringend neue therapeutische Optionen benötigt.</p>	
<p>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</p> <p>Pollux-Studie Grundlage der Bewertung ist eine internationale, 1:1 randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie mit 569 Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom, in welcher die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (n=286) gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein (n=283) evaluiert wurde.</p> <p>Castor-Studie Hier wird im Vergleichsarm von Seiten des IQWiG angemahnt, dass Vd nicht zulassungskonform ist, da keine Prüfung im Rezidiv auf ASCT-Eignung erfolgt sei. Allerdings sind in der CASTOR-Studie 61 % der Patienten mit ASCT in der Erstlinie behandelt worden. Bei den restlichen Patienten (39 %) bleibt unklar, ob diese Patienten nicht auch für SCT-geeignet gewesen wären. Im Protokoll der Studie war der Patientenwunsch nach einer SCT als Ausschlusskriterium aufgeführt, somit sollten alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten SCT-ungeeignet gewesen sein. Die erstmalige Stammzelltransplantation im Rezidiv ist in Europa sehr selten, damit sollte aus Sicht der DSMM-Studiengruppe die CASTOR-Studie zur Nutzenbewertung</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>herangezogen werden.</p> <p>Kommentar zur Bewertung: Eine Unterscheidung des Zusatznutzen hinsichtlich des Geschlechts erscheint nicht sinnvoll. Es gibt aus unserer Sicht keine eindeutige medizinisch-biologische Rationale für einen geschlechtsspezifischen Unterschied, am ehesten würden wir den signifikanten Unterschied im Endpunkt Gesamtüberleben der beiden Geschlechter als durch andere Faktoren (Co-Variablen) bedingtes Phänomen interpretieren wollen. So gibt es auch kein konsistentes Muster von Interaktionen (Geschlecht, ISS-Stadium, LOQ, UE) über die verschiedenen Endpunkte. Daher müssen Aussagen zum Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation getroffen werden.</p>	<p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).</p> <p>In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449). Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.</p> <p>Durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie verbleiben Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) CTCAE-Grad ≥ 3 Febrile Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>Insgesamt ergaben sich für alle diese aufgelisteten Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen DaraRd und Rd oder DaraVd und Vd. Somit kann weder ein höherer oder geringerer Schaden belegt werden. Unsere Erfahrung in der DSMM-Studiengruppe zeigt außer den Infusionsreaktionen keine erhöhte Nebenwirkungsquote von Dara Rd vs Rd oder Dara Vd vs Vd an.</p> <p>Monotherapie</p> <p>Die DSMM-Studiengruppe ist der Meinung, dass die Daratumumab Monotherapie durch die in der Zwischenzeit zugelassenen Kombinationstherapien zunehmend in die späteren Linien nach allen anderen Optionen verschoben wird.</p>	<p>Siehe Anmerkung auf S. 186-187</p> <p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens Daratumumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper, der in Kombination mit Revlimid und Dexamethason und auch in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason zu einer bisher nicht beobachteten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt. Diese Effekte werden ohne zusätzliche relevante Nebenwirkungen erzielt. Daratumumab stellt somit für unsere Patienten mit Multiplem Myelom eine echte Verbesserung der therapeutischen Optionen dar und wird in</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>künftigen Studien der DSMM in ähnlichen, aber auch in früheren Krankheitsstadien weiter untersucht.</p> <p>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist international standardisiert definiert (IMVG Kriterien) und stellt beim Multiplen Myelom den anerkannten Endpunkt in der klinischen Forschung sowie Zulassung dar. Darüber hinaus und noch viel relevanter: PFS ist im klinischen Alltag ein relevantes Therapieziel. In fortgeschrittenen Stadien des Multiplen Myeloms folgt auf den laborchemischen Progress (Anstieg des Paraproteins) in der Regel rasch eine klinische Progression mit erheblichen Komplikationen und Verschlechterung der Lebensqualität. Diese sind gekennzeichnet durch das Auftreten von Anämie (mit Leistungsknick/Leistungseinschränkung/Müdigkeit), Nierenfunktionseinschränkungen, Infektionen, Knochenschmerzen, Hypokalziämie und Blutungskomplikationen (durch Knochenmarkinsuffizienz plus Paraproteinämie ausgelöst). Auch bedeutet der Progress der Erkrankung für die Patienten häufig eine erhebliche psychische Belastung. Zudem erfordert er in den meisten Fällen eine Therapieumstellung bzw. Wiederaufnahme der Behandlung. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der Pollux-Studie sind aus Sicht der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom als sehr relevant einzuschätzen, da sie gleichzeitig mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität einhergehen, ohne zu einer signifikanten Zunahme an Nebenwirkungen zu führen. Weiterhin sieht die DSMM auch die lang anhaltende Normalisierung der M-Proteinkonzentration und das daraus abzuleitende tiefe und lange Ansprechen (inklusive einer teilweise erzielten MRD-Negativität) als einen klinisch sehr relevanten Parameter an. Ähnliche Ansprechraten, vor allem Raten an kompletter Remission und sogar MRD Negativität</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden bisher bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom mit allen bisher verfügbaren Therapieoptionen nie erreicht. Dies ist insofern bedeutsam, da Patienten, bei denen die Krankheit deutlich zurückgedrängt wurde (\geq CR), insgesamt in einer besseren physischen und psychischen Verfassung sind. Das Wiederauftreten der Erkrankung war bei fast allen Patienten mit den o.g. Krankheitssymptomen und einer psychischen Belastung durch einen erneuten Erkrankungsprogress und Therapiebedarf verbunden.</p> <p>Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Die signifikante Verzögerung der Progression im Daratumumab/ Lenalidomid/Dexamethason-Arm trägt auch zu einem längeren Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason bei, da in diesem Arm die Progression rascher eintritt und so eine Verstärkung der krankheitsassoziierten Symptome (Knochenschmerzen, Anämie, Infektionsneigung, etc.) schneller auftritt - mit einer entsprechenden Reduktion der Lebensqualität.</p>	<p>Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>In der metaanalytischen Zusammenfassung liegt für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Somit ist basierend auf der metaanalytischen Auswertung ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.</p>
<p>6. Sicherheit von Daratumumab Beim Vergleich der Nebenwirkungen zeigt sich ein ausgeglichenes Profil zwischen den beiden Studienarmen. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Daratumumab mit Grad 3/4 waren: Neutropenien (29,6%), Anämien (17,9%), Thrombozytopenien (16,6%) und Pneumonien (12,5%). Diese Nebenwirkungen sind im klinischen Alltag gut beherrschbar. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund eines unerwünschten</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapien durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 – 4) und spezifischen unerwünschten Ereignissen (febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums). Allerdings sind keine Unterschiede bei der Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herrn Prof. Dr Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignisses im Daratumumab-Arm war mit 13,8% niedrig. Nebenwirkungsrate und Therapieabbrüche waren im Kontrollarm vergleichbar.	Ereignissen vorhanden. Somit werden die im Daratumumab-Arm beobachteten Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Daratumumab (<i>Darzalex</i> ®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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)
S. 6	<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verzichtet in seiner Bewertung auf eine Interpretation der Auswertungen der CASTOR und begründet dies mit der fehlenden Eignung der Studie für die Nutzenbewertung.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bezugnehmend auf die Nutzenbewertungsverfahren zu Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und der erneuten Nutzenbewertung zu Pomalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms, sollte das IQWiG auch dann eine Bewertung der Studienergebnisse vornehmen, wenn die im Dossier präsentierten Informationen in seinem Ermessen nicht geeignet sind, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten (1-4). Das IQWiG hatte in diesen Verfahren davon abgesehen, sich näher mit den vorgelegten Studiendaten auseinanderzusetzen. In den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin konstatierte das Institut, dass keine relevanten Daten vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegt wurden, die eine Bewertung des Zusatznutzens der Therapie zulassen würden, sodass kein Zusatznutzen gesehen wurde. Weder die direkt vergleichende Studie noch die vorgelegten indirekten Vergleiche wurden als geeignet bewertet, um Aussagen zum</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Zusatznutzen zu treffen. In der erneuten Nutzenbewertung zu Pomalidomid bewertete das IQWiG die vorgelegten Daten ebenfalls als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Dies wurde mit einer inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Vergleichsarm der Zulassungsstudie MM-003 sowie der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason im selben Studienarm begründet (5-8).</p> <p>Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, beauftragte der G-BA das IQWiG bei den genannten Verfahren mit einer ergänzenden Bewertung.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>Durchführung einer Nutzenbewertung mit Bewertung der im Dossier präsentierten Studiendaten aus der Daratumumab Zulassungsstudie CASTOR.</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016)</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)
		herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).
S. 69	<p>Das IQWiG stuft das progressionsfreie Überleben (PFS) als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt:</p> <p><i>„Das PFS wurde in der POLLUX Studie definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis eines Krankheitsprogresses oder Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definition der internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG). Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist daher nicht patientenrelevant.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Takeda widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass es sich beim PFS um keinen patientenrelevanten Endpunkt handelt. Die Feststellung eines Krankheitsprogresses anhand laborchemischer Untersuchungen des M-Protein-Spiegels ist ein wesentlicher Bestandteil der Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Der Befund einer</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>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>Der Zusammenhang zwischen zeitabhängigen Endpunkten, wie dem Progressionsfreien Überleben (PFS) oder der Zeit bis zur Progression (TTP) und dem Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom, wurde in näherer Vergangenheit mehrfach untersucht und veröffentlicht. Eine aktuelle Meta-Analyse von 153 klinischen Studien mit insgesamt 230 Studienarmen und einer medianen Studiendauer von 3,8 Jahren ergab, dass das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom durch zeitabhängige Endpunkte wie PFS und TTP vorausgesagt wird. Die Untersuchung schloss Studienergebnisse von 22.696 Patienten ein und belegte die Validität des Progressionsfreien Überlebens als</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Surrogatendpunkt.</p> <p>Die Arbeitsgruppe um Felix et al. zeigte, dass das PFS bei Patienten mit einem Multiplen Myelom mit dem Gesamtüberleben signifikant korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75; $p < 0,0001$). 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 (9).</p> <p>Eine noch aktuellere Untersuchung, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem Progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom bewertete, sich jedoch ausschließlich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom beschränkte, ergab eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben (Korrelationskoeffizient 0,712 ;$p < 0,00001$). Die Arbeitsgruppe um Dimopoulos et al. errechnete eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 3,1 Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat.</p> <p>Somit stellen zeitabhängige Endpunkte wie PFS oder TTP valide Instrumente zur Abschätzung des Gesamtüberlebens dar und sind daher für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet (10).</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>Vorgeschlagene Änderung: PFS sollte als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
S. 69	<p>Das IQWiG stuft die Endpunkte Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Minimale Resterkrankung-Negativität als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um patientenrelevante Endpunkte handelt:</p> <p><i>„Die Endpunkte Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Minimale Resterkrankung - Negativität wurden in der POLLUX Studie gemäß der IMWG-Kriterien erhoben. Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie auf Laborparametern, jedoch nicht auf eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Die genannten Endpunkte sind daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant.“</i></p> <p>Anmerkung:</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 Tumor-last liefern.</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 (11). Den Zusammenhang zwischen einem tieferen Ansprechen auf die gewählte Therapie und einem besseren Überleben des Patienten verdeutlichte die Phase 3 Studie APEX, in</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>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 Gesamtansprechrates von 52 % und 43 % ermittelt, jedoch waren die Anteile der Patienten in kompletter Remission (CR) mit jeweils 6 % dabei sehr gering (12). 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 (13). 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</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>persönlichen Lebenszeiterwartung auseinandersetzen muss.</p> <p>Die Beurteilung des Therapieansprechens 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> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Minimale Resterkrankung-Negativität sollten als patientenrelevante Endpunkte beim Multiplen Myelom im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 271. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26). Auftrag: A14-50. Version: 1.0. Stand: 16.01.2015 2015 [14.09.16]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf
2. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 417. Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12. Auftrag: A16-46. Version: 1.0. Stand: 29.07.2016 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1515/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_Addendum.pdf.
3. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 418. Empagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-13. Auftrag: A16-47. Version 1.0. Stand: 29.07.16. 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1516/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_Addendum.pdf.
4. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 365. Pomalidomid (Addendum zum Auftrag A15-42). Auftrag: A16-07. Version: 1.0. Stand: 24.02.2016 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1289/2015-10-01-D-193_Pomalidomid_Addendum%20IQWiG.pdf.
5. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 254. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-26. Version: 1.0. Stand: 13.11.2014. 2014 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13_A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 351. Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-42. Version: 1.0. Stand: 23.12.2015 2015 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 399. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-12. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016. 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf.
8. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 400. Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-13. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016. 2016 [14.09.16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1393/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Empagliflozin-Metformin_D-215.pdf.
9. Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013;13:122.
10. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, et al. CN5 - Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Value in Health. 2017;20(9):A 408.
11. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2016;30(5):1005-17.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2017. 2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/008387>.
13. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosinol L, Sonneveld P, 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(1):46-53.

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Orphan Drug Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) von Janssen-Cilag GmbH aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab ist angezeigt als Monotherapie für die Behandlung erwachsener 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>Zudem ist Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</p> <p>Der G-BA hat für die Anwendung als Monotherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT festgelegt. Für die Anwendung in Kombination hat der G-BA u.a. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sah in der Bewertung der Monotherapie den Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein vorgelegter historischer Vergleich mit gegenüber einer Patientenkohorte mit</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsdaten aus der Routineversorgung wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft.</p> <p>In der Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason attestiert das IQWiG für die Subgruppe der Frauen einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Für die Subgruppe der Männer sei dagegen der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>In der Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte direkt vergleichende Studie zu Bortezomib + Dexamethason wurde als nicht geeignet eingestuft.</p>	
<p>Bewertung der Monotherapie: Bestverfügbare Evidenz in besonderer Versorgungssituation ist heranzuziehen</p> <p>Für die Bewertung der Monotherapie hatte der Hersteller einen historischen Vergleich der einarmigen Studie SIRIUS gegenüber einer Patientenkohorte mit Behandlungsdaten aus der Routineversorgung vorgelegt. Diese Daten wurden vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt, u.a. weil die Analyse als nicht adäquat eingeschätzt wurde bzw. Effekte nicht hinreichend groß im Sinne eines dramatischen Effektes seien.</p> <p>Damit ist festzustellen ist, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung abermals die bestverfügbare Evidenz nicht</p>	<p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen der Daratumumab-Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus folgenden Gründen nicht möglich:</p> <p>Zum einen sind die Patientencharakteristika zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte in relevanten Merkmalen unterschiedlich. Beispielsweise haben 80 % der Patienten aus der SIRIUS-Studie eine Vortherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation erhalten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation in dieser Patientengruppe vorzunehmen. Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten des historischen Vergleichs sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.</p>	<p>gegenüber 56 % der Patienten aus der IMF-Kohorte. Weiterhin weisen die Patienten deutliche Unterschiede in der Zeit bis zur Refraktärität auf. Die Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Refraktärität betrug bei Patienten der SIRIUS-Studie im Median 4,8 Jahre im Vergleich zu 3,1 Jahren bei Patienten der IMF-Kohorte.</p> <p>Zum anderen fehlen wesentliche Informationen über die Patientencharakteristika der Patienten aus der IMF-Kohorte. Es liegen keine Angaben über den ECOG Performance Status und das ISS-Stadium, den Myelomtyp, das zytogenetische Profil, die Anzahl osteolytischer Läsionen, das Vorhandensein myelomassoziierter Osteopenie sowie einer extramedullären Manifestation des Plasmozytoms vor. Des Weiteren fehlen Angaben zu vorheriger Chemotherapie, Bestrahlung und Steroidtherapie. Die bestehenden Unsicherheiten werden zudem dadurch verstärkt, dass keine Informationen zu den verabreichten Dosierungen der Therapien vorliegen und für 15 % der Patienten der IMF-Kohorte keine Angaben zur weiteren Behandlung, beispielsweise Best-Supportive-Care, vorhanden sind.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen können bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten. Solche großen Unterschiede liegen in dem vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte nicht vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der vorliegende nicht-adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet, ein Zusatznutzen von Daratumumab ist daher nicht belegt.
<p>Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: Direkt vergleichende Studie zur zVT nicht herangezogen</p> <p>Für die Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte pivotale randomisiert-kontrollierte Zulassungsstudie CASTOR mit einem direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Bortezomib und Dexamethason) wurde als nicht geeignet eingestuft.</p> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit Unklarheit bezüglich der Dokumentation zur Nichteignung für Stammzelltransplantation für einen Anteil von 39 % der Studienpopulation. Für diesen Anteil der Patienten sei nicht geklärt, ob und wie viele Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren. Insgesamt sei daraus für das IQWiG die Eignung der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die Nutzenbewertung unklar.</p> <p>Das IQWiG schließt eine Studie der höchsten Evidenzstufe mit einem direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA lediglich auf Basis einer Unklarheit in der Dokumentation für einen Teil der Patienten für die Gründe der</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nichteignung für eine Stammzelltransplantation. Zugleich widerspricht die Vorgehensweise des IQWiG den Feststellungen der Zulassungsbehörde im EPAR, wonach die Studienpopulation mit ihren Baseline-Charakteristiken der Zielpopulation entspricht bzw. die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie das zugelassene Anwendungsgebiet adäquat abbilden („<i>The study population with its baseline characteristics reflected the target population [...]</i>“ bzw. „<i>The inclusion and exclusion criteria adequately defined the population covered by the proposed indication.</i>“)</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der Ausschluss der pivotalen randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie der höchsten Evidenzklasse damit nicht ausreichend begründet, unverhältnismäßig und nicht sachgerecht. Der G-BA sollte die Studie CASTOR in die Nutzenbewertung heranziehen.</p>	<p>jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).</p>
<p>Bewertung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Unterteilung von Patientengruppen bezüglich des Geschlechts ohne hinreichende Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</p> <p>In der Bewertung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason attestiert das IQWiG auf Basis der POLLUX-Studie für die Subgruppe der Frauen einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Für die Subgruppe der Männer sei dagegen der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründet wurde die Unterteilung der Patientengruppen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maßgeblich mit einer Effektmodifikation beim Gesamtüberleben durch das Geschlecht (p-Wert der Interaktion 0,044; HR für Männer 0,82 [95%-KI: 0,50; 1,36] bzw. HR für Frauen 0,30 [95%-KI: 0,14; 0,69]).</p> <p>Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG wurden die Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt:</p> <p>(1) Bei einer großen Anzahl von Subgruppenanalysen können Ergebnisse irreführend sein [1,2,3]. Dieses Problem des multiplen Testens bei Subgruppenanalysen besteht auch bei der vorliegenden Nutzenbewertung, bei der sehr zahlreiche Analysen von Subgruppen durchgeführt wurden. Dabei kann die Wahrscheinlichkeit bestehen, dass irgendein Subgruppenergebnis statistische Signifikanz erreicht, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Der Sachverhalt, dass es sich bei dem Ergebnis um ein zufälliges Ergebnis handeln könnte, wurde vom IQWiG nicht hinreichend gewürdigt.</p> <p>(2) Vor diesem Hintergrund wäre eine Beurteilung der Verlässlichkeit des Subgruppenergebnisses erforderlich gewesen. Mögliche Kriterien für eine solche Bewertung, wie z. B. die biologische Rationale, die Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte oder zu Ergebnissen ähnlicher Studien wurden nicht berücksichtigt [4,5]. Für eine adäquate Interpretation des Subgruppenergebnisses wäre zunächst eine Bewertung der Glaubwürdigkeit notwendig gewesen.</p> <p>(3) Subgruppen erreichen oft nicht die Stichprobengröße, die für</p>	<p>In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das inferenzstatistische Aufdecken möglicher Unterschiede nötig ist. Deshalb kann auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte, das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein. Diese Reduktion der Power in Subgruppenanalysen ist ein anerkanntes Problem [2,6]. Die Aussagen zum Zusatznutzen je nach Geschlecht könnten in der Folge irrtümlich als „unterschiedlich“ ausgewiesen worden sein. Das IQWiG berücksichtigt diese Limitation unzureichend. Es findet keine Auseinandersetzung mit der Problematik des Powerverlustes statt.</p> <p>Insgesamt muss die Unterteilung der Patientengruppen bezüglich des Geschlechts stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	<p>eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).</p> <p>Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.</p> <p>Durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie verbleiben Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

- [1] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [online]. 2011. Kapitel 9.6.2 What are sub-group analyses? <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- [2] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of internal medicine* 1992; 116: 78-84.
- [3] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991 Jul 3;266(1):93-8.
- [4] Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010; 340: c117.
- [5] Sun et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2012;344: e1553
- [6] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health technology assessment* 2001; 5: 1-56.

5.8 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex® (2017-08-15-D-310)
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

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)
IQWiG S.69. Zeile 7-12	<p><u>Anmerkung:</u> <u>Endpunkt Progressionsfreies Überleben:</u> <i>Das PFS wurde in der POLLUX Studie definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis eines Krankheitsprogresses oder Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definition der internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG). Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist daher nicht patientenrelevant.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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</p>	

Stellungnehmer: Celgene

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>(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 Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie 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</p>	

Stellungnehmer: Celgene

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>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 (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</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach</p>

Stellungnehmer: Celgene

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>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>	<p>IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</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. & JUNGCURT, 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*.

5.9 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	<i>Daratumumab - 2017-08-15-D-310</i>
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Daratumumab (Darzalex[®]) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben zugelassen (Anwendungsgebiet A; Benennung analog Dossier des Herstellers). Des Weiteren ist es als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Anwendungsgebiet B) zugelassen (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation „des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen (2).</p> <p>B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Daratumumab (Darzalex[®]) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) von AMGEN GmbH veröffentlicht (3). Darzalex® erhielt bei Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA den Status eines Orphan Drugs. Auf Grund dessen galt in der ersten Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet B unabhängig von den zugrundeliegenden Daten der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (4). Die Nutzenbewertung zu Anwendungsgebiet A wurde nach Überschreiten eines Betrages von 50 Millionen Euro im Hinblick auf den Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten eingestellt (5).</p> <p>Das nun laufende Verfahren bezieht sich daher auf die Neubewertung des Wirkstoffes aus oben genanntem Grund für beide Anwendungsgebiet (A und B).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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	<p>Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason in der Studie POLLUX</p> <p>Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung vom 13.11.2017 zum Wirkstoff Daratumumab:</p> <p><i>„In der Studie POLLUX wurde im Vergleichsarm eine von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierung angewendet. Inwiefern dieses abweichende Dosierungsschema sachgerecht ist, ist zumindest fraglich. In der Nutzenbewertung von Elotuzumab im gleichen Anwendungsgebiet lag in einer Studie (ELOQUENT 2) derselbe Sachverhalt vor, da dort im Vergleichsarm ebenfalls dasselbe von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierungsschema eingesetzt wurde. Der G-BA hat diese Studie herangezogen, da er „in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund“ sehe, „der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen“. Mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab wird die Studie POLLUX im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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-MS sieht die in der Studie POLLUX verwendete Dexamethason-Dosierung als sachgerecht an und stimmt daher mit dem IQWiG überein, dass die Studie POLLUX im vorliegenden Anwendungsgebiet in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollte.</p> <p>Die Abweichung in der Dexamethason-Dosierung, wie bereits in der zugehörigen Stellungnahme dargestellt und in der Nutzenbewertung von Elotuzumab (6,7) durch den G-BA anerkannt, ist sachgerecht und einer klaren medizinischen Rationale folgend:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die niedrige Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm hat keinen Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie 2. Niedrig dosiertes Dexamethason hat sich als „Standard of Care“ in der praktischen Anwendung im vorbehandelten Multiplen Myelom bewährt <ol style="list-style-type: none"> a. Niedrig dosiertes Dexamethason entspricht der deutschen Versorgungswirklichkeit b. In aktuellen klinischen Studien, v.a. der Phase III, wird überwiegend niedrig dosiertes Dexamethason angewendet c. Niedrig dosiertes Dexamethason wird im Beschluss des G-BA zu Carfilzomib als Studienkomparator nicht in Frage gestellt (8) 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Vorschlag: Anerkennung der von der Zulassung abweichenden Dexamethason-Dosierung in der POLLUX Studie.	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017
2. Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 562. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 13.11.2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf , Zugriff am 05.12.2017
4. 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 – Daratumumab vom 01.12.2016 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2772/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_BAnz.pdf , Zugriff am 05.12.2017
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Einstellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Daratumumab vom 15.06.2017 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2972/2017-06-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-286.pdf , Zugriff am 05.12.2017
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Elotuzumab vom 01.12.2016 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf , Zugriff am 05.12.2017
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab vom 01.12.2017 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4294/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_ZD.pdf , Zugriff am 05.12.2017
8. 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 – Carfilzomib vom 02.06.2016 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf , Zugriff am 05.12.2017

**5.10 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)**

Datum	06. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Daratumumab (multiples Myelom), Nr. 562, A17-40, Version 1.0, Stand: 13.11.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das multiple Myelom (MM) gehört zu den reifzelligen, lymphoproliferativen B-Zell-Neoplasien (1;2). Charakteristisch für das MM ist die unkontrollierte Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark, die zu einer Produktion funktionsloser, intakter Immunglobuline oder Immunglobulin-Leichtketten führt und als Paraproteine bzw. M-Gradient im Serum oder Urin nachweisbar sind (2). Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland 3800 Männer und 3000 Frauen am MM (3). Das MM ist für 1 % der Krebserkrankungen verantwortlich (4;5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (Männer) bzw. 74 Jahren (Frauen). Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern hat das MM eine eher ungünstige Prognose (3).</p> <p>Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit vom Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität sowie Eignung für eine autologe (oder evtl. allogene) Stammzelltransplantation. Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung stehen verschiedene Arzneimittel bzw. Therapieprotokolle zur Verfügung (5).</p> <p>Für die Behandlung der refraktären Erkrankung, einer Progression oder des Rezidivs kommen ebenfalls eine Monotherapie bzw. verschiedene medikamentöse Kombinationstherapien infrage. Hierzu zählen vor allem die Immunmodulatoren (IMiD) Lenalidomid und Pomalidomid, die Proteasom-inhibitoren (PI) Bortezomib, Ixazomib und Carfilzomib sowie Panobinostat und Elotuzumab (2;5).</p> <p>Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper (mAb),</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der an das CD38-Protein bindet, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des MM sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.</p> <p>Daratumumab wurde 2013 als „orphan drug“ eingestuft und 2016 erstmalig von der EMA mit einer bedingten Zulassung („conditional marketing authorisation“) sowie einer beschleunigten Beurteilung („accelerated assessment“) zugelassen. Seit April 2017 besteht die reguläre Marktzulassung („full marketing authorisation“). Das aktuelle Verfahren der frühen Nutzenbewertung findet statt anlässlich der Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze.</p> <p>Daratumumab ist aktuell zugelassen als (6):</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.• in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, 14	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 550 1176 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 550 414 619">Fragestellung</th> <th data-bbox="414 550 795 619">Indikation</th> <th data-bbox="795 550 1176 619">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 619 414 1013">1</td> <td data-bbox="414 619 795 1013"> Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben^b </td> <td data-bbox="795 619 1176 1013"> Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason </td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1013 414 1289">2</td> <td data-bbox="414 1013 795 1289"> Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten^c </td> <td data-bbox="795 1013 1176 1289"> patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel^d </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="295 1295 1198 1393">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason									
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der ZVT in Betracht.</p> <p>c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>d: Umfasst auch Best Supportive Care (BSC), die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; PI: Proteasominhibitor; IMiD: Immunmodulator</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung prinzipiell zu, hätte allerdings klinische Studien für sinnvoller erachtet, die Kombinationen von Daratumumab mit Dexamethason und Lenalidomid oder Bortezomib gegen andere, bereits in diesen Indikationen gebräuchliche Dreifachkombinationen, wie beispielsweise Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason, Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason, Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason untersuchten (5).</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 6–7, S. 15–28</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Die beiden zulassungsrelevanten („pivotal“) Studien CASTOR (7) und POLLUX (8) kommen für Fragestellung 1 in Betracht.</p> <p><u>CASTOR-Studie</u></p> <p>Die Studie CASTOR ist eine noch laufende, multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Daratumumab (D) + Bortezomib (B) + Dexamethason (d) (DBd) mit Bortezomib + Dexamethason (Bd) bei Erwachsenen mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Dexamethason wurde in einer kumulativen Dosis von 160 mg pro Therapiezyklus (28 Tage) verabreicht. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0–2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib. Insgesamt wurden nach Randomisierung von 498 Patientinnen und Patienten 251 dem Daratumumab-Arm und 247 dem Vergleichsarm zugeordnet.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren: Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD (Minimal Residual Disease)-Negativität, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die CASTOR-Studie wurde vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil für 39 % der Patienten aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, ob und wie viele von diesen tatsächlich nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, was eine Voraussetzung für den zulassungskonformen Einsatz von Bortezomib darstellt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollten die Ergebnisse die CASTOR-Studie jedoch berücksichtigt werden. Der Anteil von 39 % Patienten ohne vorangegangene autologe Stammzelltransplantation entspricht durchaus der Versorgungsrealität in Deutschland. Das Fehlen individueller Belege, warum vorher keine Indikation zur autologen Stammzelltransplantation gestellt wurde, rechtfertigt aus klinischer</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicht nicht den Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung.</p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung relevante Endpunkte sind OS, Morbidität, HRQoL und UE.</p> <p><u>POLLUX-Studie</u></p> <p>Bei der Studie POLLUX handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid (L) + Dexamethason (DLd) mit Lenalidomid + Dexamethason (Ld) allein. Dexamethason wurde in einer kumulativen Dosis von 160 mg pro Therapiezyklus (28 Tage) verabreicht.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit MM eingeschlossen, die mindestens eine vorausgehende Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patienten mussten zudem einen ECOG-PS von 0–2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Lenalidomid.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des Internationalen Staging Systems (ISS) (5) bei Screening (I vs. II vs. III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden nach Randomisierung von 569 Patientinnen und Patienten 286 dem Daratumumab-Arm und 283 dem Vergleichsarm zugeordnet.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren: Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des</p>	<p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse wurden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechens, MRD-Negativität, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Morbidität, HRQoL und UE.</p> <p>Vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte waren OS, Morbidität, HRQoL und UE.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und während ihrer letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden keine randomisierten kontrollierten Studien eingereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für diese Fragestellung die Ergebnisse einer prospektiven einarmigen Phase-II-Studie (SIRIUS; (9)) den Ergebnissen einer retrospektiven Auswertung der Verläufe von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom (IMF-Studie; (10)) gegenübergestellt.</p> <p>Diese Daten sind nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Daratumumab in dieser Indikation zu bewerten – zumal primär nur eine Teilpopulation der IMF-Studie (n = 28 Patienten aus Deutschland) durch den pU herangezogen wurde.</p> <p>Die AkdÄ stimmt somit dem IQWiG zu, dass für Fragestellung 2 keine verwertbaren Daten vorliegen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 7, S. 21–23	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Alle Studien des pU haben ein offenes Studiendesign. Somit ist das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens sehr hoch (11).</p> <p>In die Studien wurden nur wenige Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen. Noch relevanter allerdings für Patienten mit MM ist – aufgrund des Alters der Patienten – der geriatrische Zustand. Deswegen sollten Patienten mit MM zusätzlich aufgrund ihrer Gebrechlichkeit mittels eines geeigneten Scores stratifiziert werden (12).</p> <p>In der POLLUX-Studie wurde Dexamethason in einer (zu niedrigen) Dosierung von 40 mg wöchentlich eingesetzt, die in der Kombination mit Lenalidomid nicht zulassungskonform ist. Eine ähnliche Konstellation lag bei der frühen Nutzenbewertung von Elotuzumab vor. Damals war ebenfalls Dexamethason in der Kombination mit Lenalidomid in der Indikation MM niedriger dosiert, als entsprechend der Zulassung vorgesehen (13). Die AkdÄ weist jedoch erneut darauf hin, dass die niedrigere Dosis von Dexamethason eher der heutigen Versorgungsrealität entspricht und keine therapeutische Unterdosierung darstellt. Es gibt jedoch Ergebnisse aus einer klinischen Studie, die für eine geringere Mortalität unter der niedrigeren Dosis sprechen (14). Daher sollte die in der POLLUX-Studie verwendete Dexamethason-Dosierung als angemessen bewertet werden.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 7–10, S. 33–44;</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 98–99, S. 147–233</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Fragestellung 1: Gesamtüberleben</p> <p><u>POLLUX-Studie</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLd n.e. (nicht erreicht) vs. Ld n.e. • Hazard Ratio (HR) 0,63 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,42–0,95); p = 0,027 <p>Es bestand somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten des DLd-Armes.</p> <p>Das IQWiG stellt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht dar. Es zeigt sich ein Überlebensvorteil für den DLd-Arm für Frauen, jedoch nicht für Männer.</p> <p><u>CASTOR-Studie</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DBd n.e. vs. Bd n.e. • HR 0,63 (95 % CI 0,42–0,96); p = 0,0291 <p>Es bestand somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten des DBd-Armes.</p> <p>Fragestellung 1: Morbidität</p> <p>Es wurden folgende Instrumente zur Beurteilung von Symptomatik,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustand und HRQoL verwendet: EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>POLLUX-Studie:</p> <p>Bei einer MCID (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied) von zehn Punkten zeigt sich in der POLLUX-Studie nur ein Unterschied bei der Verschlechterung in der Kategorie „finanzielle Schwierigkeiten“ zugunsten des DLd-Armes: Bei 69 Patienten (24,1 %) ist eine Verschlechterung feststellbar gegenüber 87 Patienten (30,7 %) im Ld-Arm (Odds Ratio (OR) = 0,72; 95 % CI 0,50–1,04; p = 0,0775). Bei Betrachtung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des DLd-Armes vor (HR = 0,68; 95 % CI 0,49–0,94; p = 0,0179). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird in beiden Armen nicht erreicht.</p> <p>Für die Endpunkte Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch liegt für beide Endpunkte jeweils laut IQWiG eine Effektmodifikation vor. Für die Auswertung Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld.</p> <p>Für die Auswertung Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diarrhö liegt laut IQWiG eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Patienten asiatischer und anderer Herkunft ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Kaukasier hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld.</p> <p>CASTOR-Studie: Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>POLLUX-Studie: Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>CASTOR-Studie: Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>HRQoL (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)</u></p> <p>POLLUX-Studie: Bei einer MCID von zehn Punkten zeigt sich in der POLLUX-Studie ein Unterschied für eine Verschlechterung in der Kategorie „soziale Funktion“. Im DLd-Arm ist eine Verschlechterung bei 161 Patienten (56,3 %) feststellbar, während eine Verschlechterung bei 175 Patienten (61,8 %) im Ld-Arm auftritt (OR = 0,80; 95 % CI 0,57–1,11; p = 0,1790). Bei Betrachtung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des DLd-Armes vor (Median: 3,8 vs. 2,9 Monate; HR =</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,80; 95 % CI 0,64–1,00; p = 0,0451).</p> <p>Für den Endpunkt „körperliche Funktion“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung liegt jedoch laut IQWiG ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Erwachsene < 65 Jahre hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von DLd im Vergleich zu Ld.</p> <p>CASTOR-Studie:</p> <p>Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Fragestellung 1: Sicherheit</p> <p><u>Schwere UE (Common Toxicity Criteria Adverse Effects Grad 3–4)</u></p> <p>POLLUX-Studie:</p> <p>Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DLd vs. Ld.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt laut IQWiG zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DLd vs. Ld.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CASTOR-Studie: Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DBd vs. Bd.</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>POLLUX-Studie: Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums sowie für febrile Neutropenien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DLd vs. Ld. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DLd vs. Ld.</p> <p>CASTOR-Studie: Für die Endpunkte Zytopenie, Infektionen, Herpes, periphere Neuropathie, Herzerkrankungen, Hypertonie und Sekundärmalignome ergeben sich statistisch signifikant höhere Inzidenzen für den Arm DBd. Zu beachten ist hier die längere Behandlungszeit im DBd-Arm, die bei einem Vergleich der Häufigkeiten mit dem Bd-Arm zu einer Verzerrung zuungunsten der Daratumumab-Kombination führt. Entsprechend sind zwar für die UE Herpes-Infektion, periphere Neuropathie und Sekundärmalignome signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten zu beobachten. In der zeitadjustierten Analyse sind jedoch für diese UE keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar zwischen den Behandlungsarmen. Einzig bei den UE Zytopenie, Infektionen, Herzerkrankungen und Hypertonie bleiben auch in der zeitadjustierten Analyse signifikante Unterschiede zuungunsten der Daratumumab-Kombination. Die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen sind besonders relevant und signifikant, da hier eine Häufung von 72,8 % im DBd-Arm vs. 54,4 % im Bd-Arm vorlag (p = 0,0047).</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Es wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt (s.o.).</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1), liegen Daten der randomisierten kontrollierten Studien POLLUX und CASTOR vor.</p> <p>In der CASTOR-Studie bestand ein statistisch signifikanter Unterschied beim OS zugunsten des DBd-Armes, bei nicht erreichtem medianen OS.</p> <p>In der POLLUX-Studie bestand in der Gesamtpopulation ebenfalls ein solcher Unterschied, jedoch stellt das IQWiG für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht fest, sodass es bei Frauen zu einem Überlebensvorteil im DLd-Arm kommt. Dieser Effekt ist pathophysiologisch schwer erklärbar und wurde weder in der CASTOR-Studie noch in anderen Studien oder Fallserien mit Daratumumab beschrieben. Die AkdÄ betrachtet aus diesem Grund nur die Gesamtpopulation und stellt in der POLLUX-Studie auch einen Überlebensvorteil für den Daratumumab-Arm fest.</p> <p>Bei der Morbidität fand sich in der POLLUX-Studie sowohl ein Vorteil</p>	<p>In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).</p> <p>Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für den Endpunkt „finanzielle Schwierigkeiten“ als auch für Patienten im ISS-Stadium II für den Endpunkt Schlaflosigkeit und für Kaukasier für den Endpunkt Diarrhö, jeweils für den DLd-Arm. Weiterhin bestand ein Vorteil im DLd-Arm für den Endpunkt „soziale Funktion“, aber auch ein geringerer Nutzen für Patienten < 65 Jahren für den Endpunkt „körperliche Funktion“.</p> <p>Hinsichtlich der Sicherheit bestand in beiden Studien ein höherer Schaden in den Daratumumab-haltigen Therapiearmen für die Endpunkte schwere UE und spezifische UE.</p> <p>In der Zusammenschau besteht neben einer höheren Toxizität der Daratumumab-haltigen Therapiearme aber auch ein Überlebensvorteil der Kombination mit monoklonalem Antikörper. Insgesamt ergeben die Untersuchungen von Lebensqualitätsdaten und Symptomscores keine relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist es gerechtfertigt, aus den vorliegenden Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1).</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2), liegen keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>	<p>keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.</p> <p>Durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie verbleiben Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1).</p> <p>Für 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 (Fragestellung 2), ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	<p>Für die Daratumumab-Kombinationstherapien für die Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie wurde, aufgrund der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Der vorgelegte nicht-adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet, ein Zusatznutzen von Daratumumab ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
2. Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al.: Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30: 1005-1017.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland) Multiples Myelom: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c90_multiples_myelom.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 23. November 2017). Berlin, Stand: Dezember 2015.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv52-iv61.
6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2017.
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754-766.
8. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.
9. 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* 2016; 387: 1551-1560.
10. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E et al.: Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMMVG study. *Leukemia* 2017; 31: 2443-2448.
11. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
12. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al.: Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068-2074.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Elotuzumab (multiples Myelom), Nr. 426, A16-32, Version 1.0, Stand: 29. August 2016. Berlin, Stand: 22. September 2016.
14. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29-37.

5.11 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</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>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Daratumumab (Darzalex®) kombiniert die Neubewertung der Daratumumab-Monotherapie nach dem Überschreiten der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt und die Nutzenbewertung der neuen Kombinationstherapien. Daratumumab ist als Monotherapie zugelassen für Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität gegenüber Proteasom-Inhibitoren und gegenüber immunmodulatorischen Substanzen. In Kombination mit Dexamethason und Bortezomib oder Lenalidomid ist Daratumumab zugelassen bei vorbehandelten Patienten. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</td> <td>Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin oder Bortezomib + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason oder Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin oder Bortezomib + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason oder Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	-	nicht belegt	
Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin oder Bortezomib + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason oder Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	-	nicht belegt																				

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	Männer	nicht belegt		
				Frauen	erheblich	Hinweis	
Daratumumab Monotherapie	patientenindividuelle Therapie	n. q., mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt		nicht belegt		

Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten von zwei multizentrischen, randomisierten Phase III-Studien zur Kombination von Daratumumab mit Bortezomib/Dexamethason (CASTOR-Studie) bzw. Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX-Studie) vor. Beide Studien sind vollumfänglich als Basis der frühen Nutzenbewertung geeignet.
- In beiden Kombinationstherapien führt Daratumumab zu einer Steigerung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielfalt von heute zugänglichen Postprogressionstherapien.
- Die Lebensqualität ist in den Daratumumab- und in den Kontrollarmen etwa gleich.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Nutzenbewertung zur Daratumumab-Monotherapie basiert auf Phase I/II-Studien. • Mangels direkt vergleichender Studiendaten ist der Zusatznutzen der Monotherapie nicht zuverlässig beurteilbar. • Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 betreffen vor allem das Blutbild. <p>Die Anti-CD38-Therapie mit Daratumumab ist eine wirksame Erweiterung der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom. Die Daten zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio zwischen 0,3 und 0,4 und der Gesamtüberlebenszeit in beiden randomisierten Studien sind beeindruckend. Sie sprechen auch dafür, Daratumumab frühzeitig und nicht als letzte Therapieoption einzusetzen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, 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>Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre und liegt damit 2 Jahre (Männer) bzw. 5 Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei Männern in der Altersgruppe über 85 Jahre, bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.</p> <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom.</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
<p>Eine Therapie ist bei Patienten mit 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 Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</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. Vor allem die zuletzt zugelassenen Arzneimittel wirken spezifischer, die beiden Antikörper sind zielgerichtet. Inzwischen hat die EMA 9 neue Arzneimittel zugelassen, siehe Tabelle 1. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind unterschiedlich.</p> <p>Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="2">Zulassung</th> <th colspan="2">Nutzenbewertung</th> </tr> <tr> <th>EMA</th> <th>FDA</th> <th>Status</th> <th>Festlegung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Proteasom-Inhibitoren</td> <td>Bortezomib</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>nicht quantifizierbar gering</td> </tr> <tr> <td>Ixazomib</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>nicht quantifizierbar</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Immunmodulatoren</td> <td>Lenalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>nicht belegt beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Thalidomid</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HDAC-Inhibitoren</td> <td>Panobinostat</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>Orphan</td> <td>nicht quantifizierbar</td> </tr> </tbody> </table>				Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		Nutzenbewertung		EMA	FDA	Status	Festlegung	Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	-	-	Carfilzomib	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar gering	Ixazomib	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar	Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	-	-	Pomalidomid	X	X	Orphan	nicht belegt beträchtlich	Thalidomid	X	X	-	-	HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar		
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung				Nutzenbewertung																																															
		EMA	FDA	Status	Festlegung																																																
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	-	-																																																
	Carfilzomib	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar gering																																																
	Ixazomib	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar																																																
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	-	-																																																
	Pomalidomid	X	X	Orphan	nicht belegt beträchtlich																																																
	Thalidomid	X	X	-	-																																																
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar																																																

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
Monoklonale Antikörper	Daratumumab	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar																																		
	Elotuzumab	X	X		gering																																		
<p>n.q. – nicht quantifizierbar</p> <p>Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf 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. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Daratumumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>≥PR²</th> <th>PFÜ⁴ (Monate) (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (Monate) (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lokhorst, 2015 [3], Dossier</td> <td>GEN501</td> <td></td> <td>Daratumumab</td> <td>42</td> <td>35,8</td> <td>4,0</td> <td>18,6</td> </tr> <tr> <td>Lonial, 2016 [4], Dossier</td> <td>SIRIUS</td> <td></td> <td>Daratumumab</td> <td>106</td> <td>29,2</td> <td>2,8</td> <td>18,6</td> </tr> <tr> <td>Palumbo, 2016</td> <td>CASTOR</td> <td>Bortezomib,</td> <td>Bortezomib,</td> <td>498</td> <td>63 vs 83</td> <td>7,1 vs n.e.</td> <td>n. e. vs n.</td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	Lokhorst, 2015 [3], Dossier	GEN501		Daratumumab	42	35,8	4,0	18,6	Lonial, 2016 [4], Dossier	SIRIUS		Daratumumab	106	29,2	2,8	18,6	Palumbo, 2016	CASTOR	Bortezomib,	Bortezomib,	498	63 vs 83	7,1 vs n.e.	n. e. vs n.
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)																																
Lokhorst, 2015 [3], Dossier	GEN501		Daratumumab	42	35,8	4,0	18,6																																
Lonial, 2016 [4], Dossier	SIRIUS		Daratumumab	106	29,2	2,8	18,6																																
Palumbo, 2016	CASTOR	Bortezomib,	Bortezomib,	498	63 vs 83	7,1 vs n.e.	n. e. vs n.																																

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
[5]		Dexamethason	Dexamethason, Daratumumab		p < 0,0001	0,33 ⁶ p < 0,0001	0,63 ⁶ p = 0,029		
Dimopoulos, 2016 [6]	POLLUX	Lenalidomid, Dexamethason	Lenalidomid, Dexamethason, Daratumumab	569	75 vs 91 p < 0,0001	17,5 vs n. e. 0,37 p < 0,0001	n. e. vs n.e. 0,63 ⁶ p = 0,027		
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – nicht erreicht;</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>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></p> <p>Für die Kombinationstherapien hat der G-BA aus der Vielfalt möglicher und zugelassener Kombinationen vier zweckmäßige Vergleichstherapien ausgewählt. Diese gehören zum Standardrepertoire beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom. Der pharmazeutische Unternehmer hat folgende Vergleichstherapien auf der Basis der Zulassungsstudien ausgewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason Bortezomib/Dexamethason (CASTOR-Studie) - Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX-Studie) <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Für die Monotherapie nach multiplen Vortherapien hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßigen Vergleich festgelegt. Das ist angesichts der Vielfalt unterschiedlicher Verläufe und Therapieoption sinnvoll und entspricht dem klinischen Vorgehen. Bei therapiepflichtigen und therapiefähigen Patienten stehen Pomalidomid/Dexamethason und Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason zur Verfügung. Das sind konkrete, geeignete Vergleichstherapien.</p>	<p>Für Patienten, die bereits einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Patientenpopulation b), ist die</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>Evidenz limitiert. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind konkret für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Vortherapien zugelassen. Darüber hinaus kommen für Patientenpopulation b) auch die anderen genannten Therapien – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – in Betracht, die für die Behandlungssituation nach mindestens einer Vortherapie zugelassen sind.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden aggregierten Evidenz kann zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Behandlungsstandard benannt werden. Die Therapieauswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit von den individuellen Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

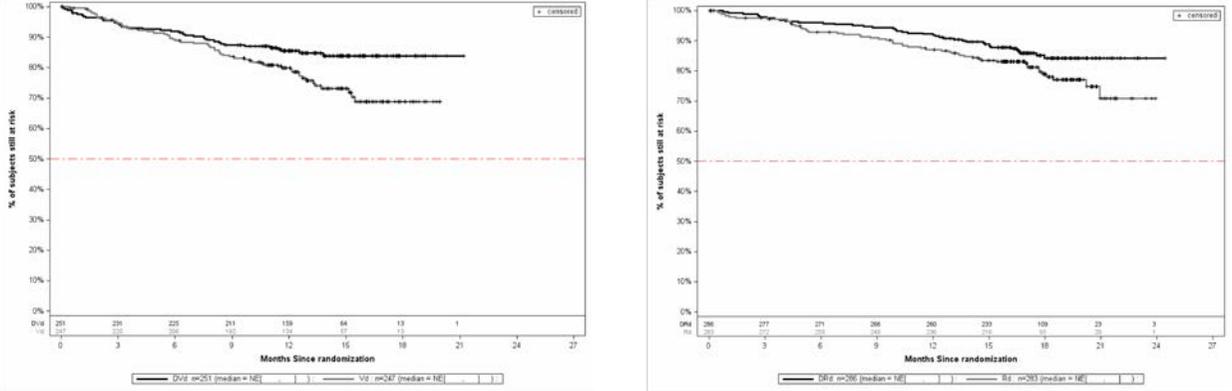
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten auf die Vortherapie(n). Bei adäquat langem Ansprechen ist grundsätzlich auch eine Re-Therapie mit einer vorangegangenen Kombinationstherapie unter Berücksichtigung der vorhandenen Refraktärität gegenüber einem Proteasom-Inhibitor oder einem Immunmodulator möglich. Auch können nach Maßgabe des behandelnden Arztes Chemotherapeutika wie beispielsweise Melphalan, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carmustin oder Vincristin gegebenenfalls in Kombination mit einem Nebennierenrindenhormon (z.B. Prednison) patientenindividuell eine Therapieoption darstellen. Bei einigen Patienten sind alle antineoplastischen Ansätze ausgeschöpft, weshalb im vorliegenden Anwendungsgebiet für einen relevanten Anteil der</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)
		Patienten auch eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) im Rahmen der patientenindividuellen Therapie angebracht sein kann.
	<p>4. 2. Studien</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason ist CASTOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 498 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason ist POLLUX, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 569 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.</p> <p>Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Monotherapie ist SIRIUS, eine Phase I/II Studie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</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>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></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 ist noch nicht erreicht. Die Darstellungen des jeweils letzten Datenschnitts im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigen eine Überlegenheit des Daratumumab-Arms in beiden Kombinationen, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Gesamtüberlebenszeit in Kombinationstherapien mit Daratumumab</p> <p>A: Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [5] B: Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason[6]</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>Der Unterschied in der Überlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel. Es ist eher zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten bei Krankheitsprogress und/oder bei späteren Rezidiven mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, siehe Tabelle 1.</p> <p>In der POLLUX-Studie zur Kombination Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Bei den Frauen gab es weniger Todesfälle als bei den Männern. In der CASTOR-Studie zeigt sich kein Anhalt für eine solche Effektmodifikation durch das Geschlecht.</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><u>Monotherapie</u></p> <p>Die mittlere Überlebenszeit in SIRIUS lag bei 18,6 Monaten. Im indirekten Vergleich ist die mittlere Überlebenszeit länger als in der Zulassungsstudie zu Pomalidomid [7], kürzer als zu Panobinostat [8] und länger als in Registerdaten [9].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wird durch Daratumumab sowohl in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason als auch mit Lenalidomid / Dexamethason signifikant verlängert. Die Hazard Ratios von 0,33 bzw. 0,37 sind beeindruckend. Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht findet sich nicht.</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Das mittlere, progressionsfreie Überleben (PFÜ) in SIRIUS lag bei 2,8 Monaten.</p> <p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></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>Die Rate mindestens partieller Remissionen lag bei 83 bzw. 91%. Vor allem wurde auch die Rate der Patienten ohne Nachweis von minimaler Resterkrankung um ein Mehrfaches gesteigert, bei CASTOR von 2,8 auf 13,5% und bei POLLUX von 7,8 auf 29%.</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Die objektive Ansprechrate lag bei 29%, vergleichbar mit den Ansprechraten von Pomalidomid/Dexamethason.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Soziale Funktion. Hier ergibt sich in POLLUX ein Vorteil zugunsten von Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason gegenüber dem Kontrollarm.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren in</p> <p>CASTOR Neutropenie (51,9%), febrile Neutropenie (5,7%), Fatigue (6,4%). Im Grad 1/2 traten auch Husten, Infekte der oberen Luftwege und Diarrhoe häufig unter Daratumumab auf.</p> <p>POLLUX Thrombozytopenie (45,3%), Neutropenie (12,8%), Lymphozytopenie (9,5%), Diarrhoe (3,7%),</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>Dyspnoe (3,7%). Im Grad 1/2 trat eine sensorische periphere Neuropathie häufiger auf. Die Rate von Zweitneoplasien lag bei 2,5%.</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>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 Blutbanken zur Bestimmung der Blutgruppe benötigt werden. Das kann zu einer Verzögerung von Transfusion führen. Inzwischen wurden verschiedene Methoden zur Umgehung dieses Problems entwickelt [10].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Das IQWiG hat nur Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bearbeitet. Der Vergleich von Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason versus Bortezomib / Dexamethason aus der CASTOR-Studie wurde aus formalistischen Gründen nicht vorgenommen. Argument ist die fehlende Dokumentation dafür, dass 39% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. Die autologe Stammzelltransplantation gilt seit etwa 20 Jahren weltweit als Standardtherapie bei den Patienten, die für diese Hochdosistherapie geeignet sind. Da Bortezomib in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit und ohne Eignung für eine Stammzelltransplantation zugelassen ist, wird eine Prüfung dieser Einstufung in der Rezidivtherapie nicht durchgeführt und daher auch in Studien nicht abgefragt. Das gehört zu Good Clinical Practice, die nicht in jedem Einzelfall dokumentiert wird. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Zulassung für Bortezomib in der Rezidivtherapie aus dem</p>	<p>Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw.</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>Jahr 2004 stammt und sich die Therapiesituation seither vollkommen gewandelt hat. In aller Regel werden Details zur Zulassung im Rezidiv von pharmazeutischen Unternehmen nicht fortentwickelt, sobald eine Zulassung in der Erstlinie erfolgt ist. Es liegt hier also eine vergleichbare Situation wie bei der unterschiedlichen Dosierung von Dexamethason in Verbindung mit Lenalidomid zwischen dem Zulassungstext und den aktuellen Standardtherapien vor.</p> <p>Der Vorschlag eines erheblichen Zusatznutzens für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason für Frauen und von „Zusatznutzen nicht belegt“ bei Männern basiert ausschließlich auf der eigenen Methodik. Klinisch und im Kontext aller Studien ist diese Subgruppendifferenz nicht nachvollziehbar. Daratumumab zeigt in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason gegenüber Lenalidomid / Dexamethason keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, dem progressionsfreien Überleben, beim ersten Datenschnitt und auch nicht in der CASTOR-Studie. Der gesamte Unterschied zwischen „Zusatznutzen nicht belegt“ bei den Männern und „erheblicher Zusatznutzen“ bei den Frauen beruht nicht auf einer biologisch oder klinisch nachvollziehbarer Rationale sondern auf einem Unterschied von 22 Ereignissen im zweiten Datenschnitt (31 bei den Männern, 9 bei den Frauen) bei insgesamt 569 Studienteilnehmern. Das stellt die gesamte Methodik in Frage.</p>	<p>Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wurde diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p> <p>In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten</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>Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).</p> <p>Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.</p> <p>Durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie verbleiben Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Einflussfaktoren.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Daratumumab ist der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von Plasmazellen und des Multiplen Myeloms ist.</p> <p>Die erste frühe Nutzenbewertung einer Daratumumab-Monotherapie bei Patienten nach multiplen Vortherapien beruhte auf zwei Phase I/II-Studien. Der Vergleich mit anderen Therapien erfolgte indirekt. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Zusatznutzen mit „nicht quantifizierbar“ festgelegt.</p> <p>Die jetzige Nutzenbewertung fasst die neuen Indikationen der Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid / Dexamethason oder mit Bortezomib / Dexamethason mit der Neubewertung der Monotherapie nach Überschreiten der Umsatzgrenze von €50 Mio. zusammen.</p> <p>Dieses Verfahren basiert nicht mehr nur auf Daten von Phase I/II-Studien wie im ersten Verfahren, sondern auf zwei großen randomisierten Phase III-Studien. In beiden Studien zur Kombinationstherapie führte Daratumumab in beiden Studien zur Steigerung der Remissionsraten, der Rate tiefer Remissionen, der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Aus klinischer Sicht ist es erfreulich, dass Daratumumab sowohl in der Lenalidomid- als auch in der Bortezomib-Kombination getestet wurde. Lenalidomid wird aufgrund seiner guten Wirksamkeit in mehreren</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)
	randomisierten Studien zunehmend bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt. Entsprechend werden wirksame, Lenalidomid-freie Kombinationen für die Zweit- und Drittlinientherapie benötigt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751) 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)
7. 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)
8. 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)
9. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastiris E et al.: Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31:2443-2448, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.138](https://doi.org/10.1038/leu.2017.138)
10. 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)

D. Anlagen

1. 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 8. Januar 2018
von 14.33 Uhr bis 15.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Frau Dietz
Herr Dr. Michailov

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

Herr Raviendran

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Brech
Frau MacDonald

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

Herr PD Dr. Eisele
Herr Dr. Englisch
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Johannes
Herr Meier

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

Frau Pitura
Frau Stache

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)/German Speaking Myeloma**:

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Würzburg (UKW)**:

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.33 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Herzlich willkommen im Stellungnahmeverfahren Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms. Das ist jetzt eine Ergänzung gegenüber der vorherigen Anhörung. Da habe ich das Anwendungsgebiet nicht genannt. Das soll Sie etwas erheitern und auch wieder wach machen. Wir befinden uns im § 35a-Verfahren, hier: Basis Dossierbewertung IQWiG vom 13. November 2017, zu der Sie Stellung genommen haben.

Ich muss jetzt erneut die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Wir haben jetzt als pharmazeutischen Unternehmer Janssen. Es sind anwesend Herr Privatdozent Dr. Eisele, Herr Dr. Englisch, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Tomczkowski – jetzt ist die Stunde der Wahrheit, dass ich es häufiger aussprechen muss – für Janssen-Cilag, für AMGEN Frau Dietz und Herr Dr. Michailov, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn, für Bristol-Myers Herr Raviendran, für Celgene Frau Brech und Frau MacDonald – wobei Mac mit a geschrieben wird, also keine Verwandtschaft zum gleichnamigen Fast-Food-Produzenten –, Herr Professor Wörmann und Frau Professor Weisel für die DGHO – sie sind noch da und sitzen auf den alten angestammten Plätzen –, für Medac Herr Dr. Johannes und Herr Meier, für Takeda Frau Pitura und Frau Stache, für die Universitätsklinik Würzburg Herr Professor Dr. Knop, für vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – beide auch noch anwesend. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb jeweils Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich möchte zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG geben. Bitte im weiteren Verlauf der Diskussion, vielleicht auch schon im Einleitungsstatement auf zwei, drei Fragen einzugehen, die uns auf den Nägeln brennen. Zum einen die Frage, die auch eine breite Rolle in der Nutzenbewertung spielt, ob die Ergebnisse der Gesamtpopulation der CASTOR-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Dann – eben hatten wir es beim Alter 65, jetzt haben wir es bei Männern und Frauen – ist aus klinischer Sicht eine unterschiedliche Wirksamkeit von Daratumumab bei Männern und Frauen vorhanden, erklärbar, irgendwie ableitbar? Dann: Inwieweit entspricht die niedrig dosierte Dexamethason-Gabe in der Kontrollgruppe der POLLUX-Studie dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse? Das ist auch eine wichtige Frage. Dann die allgemeine Frage, die wir immer stellen. Wie wird von den Klinikern insbesondere der Stellenwert von Daratumumab in der Versorgung bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom gesehen? Und die wichtige Frage für eine mögliche Befristung: Wann ist für die Daratumumab-Monotherapie mit kontrollierten Studienergebnissen zu rechnen? Die Generierung von zusätzlicher Evidenz war ja eine Befristungsaufgabe des Erstbeschlusses, und insofern frage ich an der Stelle noch einmal nach.

Das sind die Dinge, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich werde auch ganz sicher auf die beiden erstgenannten Fragen von Ihnen eingehen. Bevor ich jetzt damit starte, möchte ich zunächst meine Kollegen vorstellen, die mich hier heute begleiten. Da ist zunächst zu meiner Linken Herr Dr. Jörg Tomeczkowski. Sie kennen ihn aus vielen früheren Anhörungen, bei uns verantwortlich für den Marktzugang im Bereich der Hämatologie, Herr Dr. Christian Englisch, Facharzt für Innere Medizin, der als ärztlicher Fachleiter multiples Myelom in der Medizin-Abteilung verantwortlich für Daratumumab ist sowie ganz links von meiner Seite Herr Privatdozent Dr. Eisele, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, der für Fragen zu Methoden und den durchgeführten Analysen im Dossier zur Verfügung steht. Mein Name ist Jörn Sindern und ich leite bei Janssen den Bereich Marktzugang.

Eine erneute Nutzenbewertung wurde nicht nur erforderlich, weil die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschritten wurde, sondern auch, weil seit April 2017 das neue Anwendungsgebiet der Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom, die mit mindestens einer Therapielinie vorbehandelt sind, besteht. Auf dieses Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie will ich hier hauptsächlich eingehen. Hier ist zunächst hervorzuheben, dass zwei große randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studien vorliegen – CASTOR und POLLUX. Zusammen wurden hier über 1.000 Patienten untersucht, wenn man Verum- und Kontrollarme zusammenrechnet. Damit besteht eine sehr robuste Basis für die Nutzenbewertung.

In der POLLUX-Studie wurde Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, in der CASTOR-Studie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason jeweils gegen eines dieser beiden Regime untersucht. Damit liegen nicht nur zwei RCT vor, die einen Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sondern beide Regime sind derzeit in der großen Mehrheit der tatsächlich in dieser Therapielinie angewendeten Therapien enthalten. Daratumumab ist damit die einzige der zuletzt neu zugelassenen Substanzen, die in einer Dreifachkombination mit den beiden Standardtherapien in der Rezidivsituation zugelassen ist.

Auf zwei Punkte möchte ich nun ausführlicher eingehen, das sind die, die auch schon genannt worden sind:

Erstens. Das IQWiG hatte in der Nutzenbewertung die CASTOR-Studie nicht anerkannt. Wir wollen noch einmal kurz darstellen, warum aus unserer Sicht beide Studien für die Nutzenbewertung anzuerkennen sind, natürlich auch die CASTOR-Studie.

Zweitens. Der Zusatznutzen besteht insbesondere in einem signifikanten Überlebensvorteil, der tatsächlich auch in beiden Studien konsistent gezeigt wurde. Auch wollen wir hier auf die in der POLLUX-Studie aufgetretene Interaktion für das Geschlecht eingehen und erläutern, warum aus unserer Sicht keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Gesamtüberleben bestehen.

Zum ersten genannten Punkt: Das IQWiG hat Zweifel an der Eignung der Gesamtpopulation der CASTOR-Studie und deswegen die Studie nicht bewertet. Es geht um die Frage, wie viele der eingeschlossenen Patienten, die noch keine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben, für eine solche Transplantation geeignet gewesen wären. Denn bei einer Eignung für eine Stammzelltransplantation könnte infrage gestellt werden, ob diese Patienten für eine Therapie mit Bortezomib aufgrund des Labels von Bortezomib geeignet gewesen wären.

Wir wollen hier noch einmal darstellen, warum die große Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Patienten als zulassungsgemäß behandelt anzusehen ist und weshalb wir daher von der Eignung der gesamten Studie für die Nutzenbewertung ausgehen. Bei den 39 Prozent der infrage stehenden Patienten haben weitergehende Analysen gezeigt, dass mehr als die Hälfte dieser Patienten aufgrund der Art ihrer Vortherapie nicht mehr für eine Stammzelltransplantation geeignet gewesen wären. Damit erfüllen insgesamt schon mehr als 80 Prozent der Patienten die Zulassung, sodass aus unserer Sicht die gesamte Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme besonders auf die Versorgungsrealität hingewiesen, wonach nur 1,9 Prozent aller Patienten ihre erste Stammzelltransplantation in der zweiten Therapielinie oder später erhalten haben. Daher kann aufgrund der Versorgungsrealität davon ausgegangen werden, dass nur sehr wenige Patienten der in der CASTOR-Studie eingeschlossenen Patienten theoretisch für eine Stammzelltransplantation geeignet gewesen sein könnten. Somit entsprechen mit Sicherheit weit über 90 Prozent der eingeschlossenen Patienten der Zulassung von Bortezomib.

Zum zweiten Punkt. Das multiple Myelom ist eine bösartige und oft aggressiv verlaufende Krebserkrankung und bis heute grundsätzlich unheilbar. Das primäre Therapieziel ist daher die Verlängerung des Überlebens. Hier kann Daratumumab einen besonderen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leisten. Wir sehen sowohl in CASTOR als auch in POLLUX eine konsistente signifikante Reduktion des Sterberisikos um 37 Prozent gegenüber der jeweiligen dualen Vergleichstherapie.

Das IQWiG sieht einen geschlechtsabhängigen Unterschied im Effekt von Daratumumab auf das Sterberisiko in der POLLUX-Studie. Tatsächlich gibt es keine medizinisch-biologische Grundlage für die Annahme einer solchen geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Wirkung von Daratumumab. Vielmehr sehen wir aus weiteren Analysen zufällige Imbalancen bei den Baseline-Risiken, die zum Vorteil für Frauen im Daratumumab-Arm waren, die eine mögliche Erklärung für die beobachtete Interaktion sein können. Da wir die Imbalancen bei den Stratifikationsvariablen sehen, ist diese Imbalance rein zufällig nur innerhalb der Geschlechtsgruppen aufgetreten. Da sich diese Interaktion weder in der CASTOR-Studie noch in den Analysen zur Monotherapiestudie SIRIUS zeigt noch bei irgendeinem weiteren Endpunkt ein solcher Effekt zu sehen war und es, wie gesagt, keine medizinisch-biologische Rationale gibt, sehen wir keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Wirksamkeit. Insgesamt ist somit von einer sehr guten Evidenzbasis auszugehen, sodass aus unserer Sicht das Ausmaß des Zusatznutzens nur aus der Gesamtpopulation abgeleitet werden kann.

Über alle Nutzenkategorien sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Daratumumab, dem keine Nebenwirkungen entgegenstehen, die eine Abwertung rechtfertigen würden. Bei der Betrachtung der schweren Nebenwirkungen – also Grad ≥ 3 – ergeben sich vereinzelt Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten der Kombination mit Daratumumab, sodass sich insgesamt daraus aus unserer Sicht kein Anhaltspunkt für einen Schaden ergibt. Zwar gab es insgesamt mehr Grad- ≥ 3 -Nebenwirkungen, die auch alle bekannt und insofern erwartbar waren, doch gab es keinen Unterschied hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist damit aus unserer Sicht nicht derart eingeschränkt, dass der Zusatznutzen aufgrund der Verträglichkeit herabzustufen wäre.

Der Vorteil im Gesamtüberleben geht auch einher mit einem Vorteil in der Lebensqualität. In der POLLUX-Studie wurde ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala soziale Funktion im QLQ-C30 gezeigt.

Lassen Sie mich nun kurz noch zum Anwendungsgebiet der Monotherapie kommen. Die Patienten, die in der Versorgungsrealität für eine Monotherapie mit Daratumumab infrage kommen, haben bereits viele Therapielinien erhalten und sind auf viele Substanzen refraktär. Damit besteht ein besonderer therapeutischer Bedarf gerade in den ganz späten Therapielinien des multiplen Myeloms. Weil Daratumumab bei diesen vielfach vorbehandelten und zumeist auch schon auf neuere Substanzen wie Pomalidomid- und Carfolzomib-refraktären Patienten in der Monotherapie wirksam ist, wie die Zulassungsstudien gezeigt haben, wurde die Zulassung für diese Patienten bereits auf der Basis von einarmigen Phase-II-Daten erteilt.

Mittlerweile liegen mehrere publizierte Vergleiche zwischen den Studiendaten in der Monotherapie sowie verschiedenen unabhängigen Registern vor, die mit hoher Konsistenz den Überlebensvorteil einer Monotherapie mit Daratumumab gegen die in der Regelversorgung eingesetzten Substanzen zeigen. Mit dem Dossier und in überarbeiteter Form mit der Stellungnahme haben wir einen historischen Vergleich auf der Basis von Individualdaten vorgelegt. Die Verfügbarkeit von Individualdaten ist insofern relevant, da sie eine Adjustierung erlaubt. Die für den Vergleich zur Verfügung stehende Datenbasis aus der IMF-Kohorte ist auch besonders relevant für den deutschen Versorgungskontext, weil nicht nur eine europäische Kohorte vorliegt, sondern auch die darin enthaltenen Patienten aus Deutschland ausgewertet werden konnten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für die deutschen Patienten eine Reduktion des Sterberisikos unter Daratumumab um 77 Prozent im Vergleich zur zVT.

Das IQWiG hatte ein paar Punkte in der Auswertung kritisiert, auf die wir in der schriftlichen Stellungnahme eingegangen sind. Aus unserer Sicht zeigt der Vergleich mit den Daten der Beobachtungsstudie Effektmaße, die nicht durch systematische Verzerrung, sondern aufgrund der hohen Wirksamkeit von Daratumumab zustande gekommen sind. Dabei reduzieren die in den Individualdaten durchgeführten Adjustierungen die Unsicherheiten des indirekten Vergleiches, sodass der Vergleich aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Ich bin jetzt nicht auf alle Punkte, die Sie genannt haben, eingegangen. Ich möchte jetzt hier die einleitenden Worte beenden. Aber ich glaube, dass wir im weiteren Verlauf gerne noch auf die anderen genannten Fragen eingehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Fangen wir einmal mit der Gesamtpopulation CASTOR an. Das war ja der erste Punkt, den Sie angesprochen haben. Dazu haben die Fachgesellschaften Stellung genommen. Das haben wir eben im Zusammenhang auch schon diskutiert. Nur müssen wir es des Protokolls wegen hier an dieser Stelle auch noch einmal diskutieren. Wir haben jetzt auch die AkdÄ dabei. Meine Frage jetzt an die DGHO und an die AkdÄ. Sie haben das in der Stellungnahme positiv beantwortet. Wie sehen Sie die Heranziehung der Gesamtpopulation CASTOR für die Nutzenbewertung? Fangen wir mit Herrn Wörmann an, und dann möchte ich die AkdÄ bitten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir gehen davon aus, dass sich der Standard der autologen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie in den letzten 20 Jahren durchgesetzt hat. Die Begründung dafür ist, dass sowohl in den älteren randomisierten Studien als auch in den neueren, wo autologe Stammzelltransplantation mit neueren Substanzen verglichen wird, weiterhin ein Überlebensvorteil herauskommt, aber eben nur in den Studien in der Erstlinientherapie. Das ist ein Standard, der sich auf dem Gebiet so etabliert hat, aus dem die Patienten für die CASTOR- und POLLUX-Studien rekrutiert wurden. Deswegen gehen wir davon aus – die Daten für die autologe Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie bestätigen, dass das so ist – das hat sich in Deutschland etabliert, in anderen Ländern auch. Deswegen halten wir das für eine valide Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel schließt sich dem an, weil sie das vor einer halben Stunde auch noch gesagt hat. – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir sehen das im Prinzip auch so. Wir haben es ja auch so formuliert. Ich frage mich allerdings, warum man in einer so wichtigen randomisierten kontrollierten Studie nicht die Gründe dokumentieren kann, warum keine autologe Stammzelltransplantation in der konkreten Situation durchgeführt wurde. Das finde ich, ist nicht good clinical practice. Trotzdem glauben wir, dass die Daten valide sind, auch wenn man jetzt die Dokumentation vielleicht nicht so optimal geführt hat, wie wir uns das wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön. – Herr Spehn, Sie sehen es genauso. Okay. – Gibt es dazu Fragen? Wir haben das eben, glaube ich, 20 Minuten diskutiert. Darüber können wir hinweggehen. Dann gehen wir zu Männern und Frauen. Vielleicht zunächst einmal die Kliniker. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange jetzt höflicherweise, an, obwohl es mich in den Fingern juckt, dass Frau Weisel sich für die Männer einsetzen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind heute noch – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): noch in guter Form.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): noch eine Spur zynischer als normal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das zurücknehmen. – Der Hauptpunkt ist: Männer und Frauen sind hier in der Studie nicht präspezifiziert gewesen. In der Studie gibt es keinen Hinweis, dass bei multiplem Myelom eine Stratifikation der Studie nach Männern und Frauen sinnvoll wäre. Es gab bisher auch keinerlei Hinweise, dass Daratumumab danach spezifiziert werden müsste. Das ist unser Problem. Deswegen befürchten wir, dass es hier ein Zufallsbefund wäre. Wir haben in keiner Indikation und in keiner Studie bisher gesehen, dass es einen Unterschied macht. Dann hätte man es ja stratifizieren müssen, und das tun wir beim multiplen Myelom bisher nicht. Deswegen gibt es, glaube ich, in Zukunft auch erst einmal keinen Grund, weil das wirklich eine Ausnahme ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): AkdÄ. Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir sehen das genauso. Auch wir halten es für einen Zufall. Wir möchten hinzufügen, dass die Effekte gleichgerichtet sind. Sie sind nicht gegensätzlich gerichtet. Also, auch bei den Männern ist mäßiger Trend mit einer Hazard Ratio von 0,82 da, sodass es zumindest in die gleiche Richtung geht. In der anderen Studie, in der CASTOR-Studie, ist überhaupt nichts von einer Interaktion zu finden. Wir haben in der Arbeitsgruppe darüber diskutiert und haben uns schon sehr anstrengen müssen, um irgendeine plausible Erklärung dafür zu finden. Also, letztlich halten wir es für einen Zufall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sonst müssten wir aber spätestens Männer mit 65 wirklich in der Therapie aufführen, um an die andere Anhörung anzuknüpfen. – Herr Tomczkowski und dann Frau Müller.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Vielleicht kann ich den Zufall ein bisschen aufklären. Wir haben länger gesucht, weil es schon erwähnt wurde; in anderen Studien ist es nicht aufgetreten. Auch von der Pharmakokinetik her gab es keine Hinweise. Bei diesen anderen Endpunkten ist die Interaktion ebenfalls nicht aufgetreten. Wir haben uns dann die Baseline-Charakteristika der Frauen und der Männer angeguckt, um herauszufinden: Gibt es da Unterschiede, die diesen Effekt erklären können? Wenn man die Gesamtpopulation für die beiden Stratifizierungsfaktoren betrachtet – das waren der Schweregrad der Erkrankung und die Vortherapien –, dann ist das durch die Stratifizierung auf beiden Armen – Intervention und Kontrolle – gleich verteilt gewesen. Wenn man dann aber bei den Frauen guckt, dann sieht man, dass die Frauen im Daratumumab-Arm nicht so häufig den Schweregrad 3 hatten und die Männer dafür häufiger. In Zahlen ausgedrückt: Wenn man das in der Gesamtpopulation betrachtet – Wie hoch war der Anteil Schweregrad 3? –, dann liegt er bei 19,6 Prozent und wenn man dann bei den Frauen guckt, dann liegt der Schweregrad 3 dann nur bei 13,3 Prozent und bei Männern 23 Prozent, sodass man davon ausgehen muss, dass Frauen im Daratumumab-Arm einen Vorteil hatten.

Das kann man der Studie an sich nicht vorwerfen, weil zwischen den beiden Armen für diesen Faktor stratifiziert wurde. Aber innerhalb der Geschlechter ist dann dieser Effekt aufgetreten. Also, er hat aus unserer Sicht keine Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Herr. Wie heißen Sie? Tomczkowski?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er muss irgendeinen anderen Namen kriegen, der Mann.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Jetzt lebe ich fast 60 Jahre damit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Der Rest muss jetzt auch noch so gehen.

Frau Dr. Müller: Ja, wir schaffen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das Leben lebt von Veränderungen. Also. Seit AMNOG ist sowieso alles anders. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Sie haben jetzt eigentlich die Frage schon beantwortet, die ich stellen wollte, nämlich ob es irgendwelche Hinweise aus der Pharmakokinetikstudie gab. Das Verteilungsvolumen oder irgend so etwas wäre ja auch eine Möglichkeit. Aber Sie haben klar gesagt, das ist nicht der Fall. Ich habe Sie jetzt so verstanden, da es eine randomisierte Studie war, es eine gewisse zufällige Imbalance bei den Schweregraden gab. Das hieße, dass die Frauen im Daratumumab-Arm einen geringeren Krankheitsgrad hatten und dann hieße das, dass sie da besser gefahren sind, aber auch im Komparatorarm möglicherweise schlechter, oder gibt es da keine Imbalance?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Die Komparatorarme waren ausgeglichen. Über die Gesamtstudie waren 20 Prozent im Stadium 3 im Komparatorarm. Wenn ich die Gesamtpopulation betrachte, dann waren im Interventionsarm 19,3 Prozent im Daratumumab-Arm, und im Kontrollarm waren es 20 Prozent. Aber wenn ich das innerhalb der Frauen und Männer betrachte, also, wenn ich die Frauen im Daratumumab-Arm betrachte, dann waren nur 13 Prozent im Schweregrad 3 und bei den Männern waren es 23 Prozent. Der Mittelwert davon ist 19, das heißt, zwischen den beiden Armen – Intervention und Kontrolle – ist der Schweregrad ausgeglichen, weil dafür auch stratifiziert wurde. Das waren nicht 19,3, sondern 19,6 und 20,1 Prozent im Kontrollarm. 19,6 und 20,1 – das ist völlig ausgeglichen. Die Stratifizierung hat funktioniert. Nur innerhalb der Geschlechter, wenn ich mir Männer und Frauen separat angucke, dann sehe ich im Daratumumab-Arm Vorteile für die Frauen. Und das erklärt diesen Effekt höchstwahrscheinlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage von Frau Müller war ja weitergehend: Wenn im Daratumumabarm mehr Frauen mit niedrigeren Schweregraden waren, dann fragte sie doch: Bedeutet das, dass im Vergleichsarm dann mehr Frauen mit höherem Schweregrad waren, was den Unterschied, der hier als erheblich klassifiziert wird, ein Stück weit erklären könnte? Ob das wissenschaftlich ist, ist eine völlig andere Frage. Aber das würde den Effekt vergrößern. Wenn ich jetzt hier im Originalarm die 23 Prozent bei den Männern versus 14 Prozent bei den Frauen hätte und dann umgekehrt im Vergleichsarm eine gleiche Imbalance, dann würde der Effekt bezogen auf die jeweiligen Geschlechter auch umso größer werden. Das war, glaube ich, die Frage von Frau Müller.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Nein, der Vergleichsarm war ausgeglichen. Im Kontrollarm bei den Männern 19,5 Prozent im Schweregrad 3, bei den Frauen 21 Prozent im Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, alles klar.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Das war nur im Interventionsarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kuhn, Herr Vervölgyi.

Herr Kuhn: Ich habe eine Rückfrage bezüglich der Stellungnahme von Frau Weisel, und zwar haben Sie da geschrieben, dass der Anteil der Lenalidomid-refraktären Patienten in der Zweitlinie deutlich zunimmt, weil Lenalidomid hauptsächlich in der Erstlinie schon bei den Stammzelltransplantations-ungeeigneten Patienten eingesetzt wird. Da habe ich die Frage, auch ohne Sie jetzt auf genaue Zahlen festlegen zu wollen: Haben Sie eine ungefähre Zahl für uns, wie groß der Anteil der Lenalidomid-refraktären Patienten in der Zweit- und

Folgelinie ist bzw. vielleicht auch noch die der Bortezomib-refraktären Patienten jeweils? So über den Daumen.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Das ist bei Lenalidomid in der Tat eine kontinuierliche Entwicklung. Wir haben jetzt auch die Zulassung für die Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation. Grundsätzlich wird die Therapie bis zum Progress gegeben, das heißt, der Patient ist dann quasi automatisch refraktär. Wir sehen, dass der Anteil in der Erstbehandlung wahrscheinlich bei den Nicht-Stammzelltransplantierten irgendwann so fifty-fifty ist, und wenn Sie dann bei manchen mit Toxizität aufhören, dann generieren Sie, ja, dann fallen noch einmal 10 Prozent heraus. Bortezomib-Refrakterität in der ersten Linie ist selten, da die Stammzelltransplantationskandidaten nach der Induktionstherapie aufhören nach Protokoll, weil sie zur Stammzelltransplantation gehen, und die anderen sind in der Regel auf neun Zyklen terminiert. Das heißt, hier haben wir eher eine seltene Entwicklung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte kurz etwas zu dieser Subgruppenanalyse ergänzen. Sie hatte gerade gesagt, dass die weiblichen Patienten – Patientinnen – im Mittel etwas weniger schwer krank waren, weil der ISS-Status bei den Männern höher war. So hatten Sie es, glaube ich, gesagt. Das sieht man auch ein bisschen an den Subgruppenanalysen, weil in der Vergleichsgruppe war es so, dass bei den Männern die Patienten 20 Prozent – – Nein, sie sind ungefähr vergleichbar. Das erklärt gegebenenfalls, dass, wenn man sich die Strata zwischen den Männern und den Frauen anschaut, die Frauen tatsächlich im Mittel vielleicht weniger stark erkrankt sind, deswegen länger überleben. Das erklärt aber nicht unbedingt die Effektunterschiede, die man zwischen den Strata sieht, also, nur bedingt, wenn man sich das anschaut. Während das bei den Männern in der Vergleichsgruppe und in der Interventionsgruppe exakt gleich oder sehr vergleichbar ist, ist es bei den Frauen anders. In der Interventionsgruppe ist das Überleben deutlich besser als in der Vergleichsgruppe. Das, was Sie eben gesagt haben, erklärt das nicht 100-prozentig, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Wobei es für den Schweregrad der Erkrankung keine Interaktionen gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt keine. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich möchte Ihnen nur noch kurz die Gelegenheit geben, zu den acht Zyklen Bortezomib im Vergleichsarm der CASTOR-Studie noch einmal auszuführen, warum Sie sich dafür entschieden haben, hier die deutsche Fachinformation anzuwenden und nicht die US-amerikanische, wie wir gerade gelernt haben und warum Sie der Meinung sind, dass die acht Zyklen ein valider Komparatorarm für die Daratumumab-Dreifachkombination sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt gemein, Herr Kuhn. – Okay. Wer möchte?

Herr Dr. Englisch (Janssen-Cilag): Letztendlich haben wir es ja eben schon einmal durchgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb quält er ja jetzt. Nicht, um Sie zu quälen.

Herr Dr. Englisch (Janssen-Cilag): Nein. Es ist zulassungskonform und wir wissen natürlich um das, was Frau Weisel gesagt hat, dass die kumulative Dosis eine große Rolle spielt, aber dass auch die Toxizitäten mit zunehmender Dosis natürlich ansteigen. Aus diesem Grunde haben wir uns für die zulassungskonforme Variante entschieden, um auch hier möglichst wenig Diskussion zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schade, Herr Kuhn. Jetzt können wir gar nicht mehr weiterfragen. – Fragen? Frau Müller? – Heißt es eigentlich: weibliche Patientinnen oder weibliche Patienten? Nur um hier gendergerecht das Protokoll zu formulieren, Herr Vervölgyi. Das sind die Fragen, die die Welt umtreiben.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde mich da vielleicht auf Patientinnen beschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde ich auch sagen. Das andere wäre nämlich eine Doppelung. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt eine Frage zur Monotherapie. Ich weiß nicht. Können wir dazu übergehen oder gibt es noch Diskussionsbedarf? – Okay. Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Und zwar haben Sie ja ursprünglich die Daten aus der IMF-Kohorte auf Ebene der Therapielinie statt auf Patientenebene gerechnet, sodass es dann im Endeffekt mehr Todesfälle als Patienten gab. Jetzt möchte ich einfach noch einmal fragen. Sie haben die Daten jetzt insofern nachgereicht. Warum sind Sie so vorgegangen? Halten Sie das für ein übliches methodisches Vorgehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Die Rationale für die Auswertung der Therapielinien war, dass wir so komplette Informationen aus dieser IMF-Kohorte in die Analyse einbeziehen konnten. Wir hatten das in der Stellungnahme noch einmal zu erklären versucht. Dadurch, dass die Therapielinien ausgewertet worden sind, konnten Patienten mehrfach Therapielinien für die Auswertung beisteuern, und wenn ein Patient verstorben war und zum Beispiel zwei Therapielinien verabreicht und dokumentiert waren, dann hat er zwei Ereignisse für das Gesamtüberleben bei seinem Tod beigesteuert. Wie gesagt: Die Rationale war, möglichst viele Informationen aus der IMF-Kohorte mit in die Analyse zu nehmen. Das Problem, was man dann bekommt, ist, dass man korrelierte Daten hat. Das haben wir adressiert, indem wir die Berechnung der Standardfehler in diesen Regressionsmodellen entsprechend angepasst haben. Wir haben sozusagen versucht, für die korrelierten Daten die Standardfehler anzupassen und das damit auszugleichen. Das war die Idee, warum wir die Therapielinien ausgewertet haben.

Frau Dr. Müller: Darf ich noch einmal nachfragen? Aber ich habe Sie jetzt schon so richtig verstanden? Ich meine, wenn ein Patient zwei Therapielinien erhält, dann haben Sie das als Todesfall gerechnet für die erste und für die zweite Linie? Das ist klar. Er kann ja nicht nach der ersten versterben, wenn man den Todesfall auch für die zweite rechnet. So ganz verstanden habe ich noch nicht, inwiefern das ein Vorgehen ist. Der Patient verstirbt ja dann nach der zweiten Linie, nicht nach der ersten. Wenn Sie das vielleicht noch einmal erläutern könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Die Sichtweise kann nicht sein, dass er zweimal verstirbt, sondern es ist so, dass die Daten der Therapielinien in die Analyse eingehen, das heißt, dass dieser Patient zwei Therapielinien beisteuert. Für die erste Linie geht der Zeitpunkt vom Start dieser Therapielinie bis zum Todeszeitpunkt ein und für die zweite Therapielinie geht die Zeit vom Start dieser zweiten Therapielinie bis zum Todeszeitpunkt ein. So nimmt man die komplette Information für diese Time-to-Event-Analysen mit in die Analyse und muss dann die kumulierten Daten beachten, was wir in der Analyse gemacht haben. Aber wir haben jetzt die Kritikpunkte des IQWiG aufgenommen und haben auch noch eine Analyse nachgeliefert, die eben Patienten und nicht die Therapielinien betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp und Herr Kuhn.

Frau Dr. Holtkamp: Angesichts der zugelassenen Dreifachkombinationen und bekanntlich auch diverser anderer Alternativen: Wo sehen die Kliniker aktuell den Stellenwert der Monotherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): In der klinischen Realität rückt der Nutzen des Antikörpers in der Therapielinie sicherlich weiter nach vorne. Nichtsdestotrotz haben wir durch mehr Therapiemöglichkeiten auch jetzt immer noch eine Patientenpopulation an Myelompatienten, die sozusagen aus einer anderen Generation kommen und für die dann der späte Einsatz sehr wertvoll ist, weil sie quasi gar keine frühere Einsatzmöglichkeit hatten. Das heißt, wir haben quasi eine gemischte Population, wir haben Patienten, die schon sehr lange erkrankt sind und jetzt von dem späten Einsatz profitieren, und wir haben Patienten, die noch nicht so lange erkrankt sind und jetzt im ersten Rezidiv eine Dreifachkombination bekommen. Das heißt, wir haben in der Realität beide Therapiesituationen vor uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja Patienten, die heute fünf bis zehn Jahre leben, die nicht in die Möglichkeit kamen, Daratumumab früher zu bekommen. Wenn wir uns das rein wissenschaftlich angucken, bei allem Respekt vor den Analysen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat. Wir haben keine Studien über Überlebenszeitverlängerung in der Dritt- und Viertlinientherapie durch die Monotherapie. Das heißt, wenn ich einen Patienten früher habe und entscheide: Worum geht es? Es geht um die Überlebenszeitverlängerung im Konsens mit dem Patienten als validen Endpunkt. Dann gibt es gute Gründe, Daratumumab früher einzusetzen. Wenn ich in einer sehr fortgeschrittenen Situation eine symptomatische Therapie gebrauche, zum Beispiel, weil ich Hyperkalzämie/Hyperviskosität nicht anders in den Griff bekomme, dann ist es wunderbar, dass die Remissionsraten so gut sind. Wir haben keine Überlebenszeitverlängerungsdaten trotz aller mathematischen Versuche, zumindest keine aus einer randomisierten Studie. Das ist zurzeit unsere Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Knop, und dann Herr Dr. Spehn.

Herr Prof. Dr. Knop (UKW): Ich kann da nur zustimmen. Ein zusätzlicher Aspekt ist sicherlich, dass man bei einem monoklonalen Antikörper, wenn man ihn bei einem Patienten,

der schwer krank ist, als Monotherapie einsetzt, es einem dann an den klassischen Therapienebenwirkungen mangelt, die hochdosiertes Dexamethason haben kann und an Blutbildnebenwirkungen, die sowohl durch einen Proteasom-Hemmer als auch eine immunmodulatorische Substanz sonst dazukämen. Es ist ja auch so, dass man, wenn man mit einer Monotherapie anfängt, im Rahmen der therapeutischen Freiheit auch später, wenn der Patient sich erholt, noch ein bis zwei Komponenten dazugeben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knop. – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist ein zusätzlicher Punkt, dass die Studien auch nicht gut zueinander passen. Die SIRIUS-Studie hat Patienten eigentlich hochselektioniert mit besserer Prognose. In der SIRIUS-Studie sind 80 Prozent der Patienten durch eine Hochdosistherapie gelaufen, das heißt, 80 Prozent waren dafür geeignet. In der Beobachtungsstudie sind 49 Prozent in die Hochdosistherapie gekommen. Die werden ihre Gründe gehabt haben. Das heißt, dass da ein erheblicher Bias sein sollte.

Das Zweite, das dann auch stark abweicht: In der SIRIUS-Studie mit Daratumumab dauerte es 4,8 Jahre, bis die Patienten refraktär waren. In der IMF-Beobachtungsstudie 3,1 Jahre, bis die Patienten refraktär waren. Das heißt, dass die Patienten in der SIRIUS-Studie deutlich bessere Prognosemarker hatten als die herangezogene Registerstudie. Dann kommt noch etwas hinzu. Es wurde dann auch noch ausgesucht, welche Patienten man aus der SIRIUS-Studie nimmt. Man kam dann auf die deutschen. Ich weiß jetzt nicht, ob die da unterschieden haben, wie lange sie in Deutschland gelebt haben müssen. Aber man hat dann nur diese 29 genommen, hat nicht die gesamte Registerstudie genommen. Wenn man im Gesamtkollektiv der IMF-Studie guckt 13,1 Monate Überleben. Aber die deutsche Gruppe hatte nur 8,8 Monate. War das mit ein Faktor, die als Komparator zu nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spannende Fragen oder Abgründe sogar, die sich da auftun. – Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Wir hatten uns natürlich auch die Baseline-Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen angesehen und sehen da, dass die Patienten der SIRIUS-Studie eben deutlich später in der Therapie waren und auch häufiger höhergradig refraktär waren. Es sah für uns so aus, dass die Patienten der SIRIUS-Studie eher schleppende höhere Risiken haben. Insofern verwundert es nicht, wenn man den naiven Vergleich macht und die Mediane, zum Beispiel Gesamtüberleben, gegenüberstellt, dass dann die SIRIUS-Studie sozusagen schlechter ausfällt. Wir hatten hier aber – das ist der große Vorteil an dieser Analyse aus unserer Sicht – die Individualdaten zur Verfügung, sodass wir viele Unterschiede in diesem statistischen Modell ausgleichen konnten, sodass die Hazard Ratios, die wir berichten, für Unterschiede zwischen den Gruppen korrelieren, zumindest für die Variablen, die wir in das Modell hineingenommen haben. Das ist ein Punkt. Der andere Punkt war die Selektion der IMF-Kohorte. Es ist richtig, dass wir in unserem Dossier zunächst die deutschen Patienten ausgewertet haben, sprich: die Patienten, die an den deutschen Zentren der IMF-Kohorte behandelt worden sind. So ist das zu verstehen. Wir hatten noch zusätzlich die europäischen Patienten ausgewertet, haben jetzt aber auf Anregungen und Kritikpunkte des IQWiG reagiert und eine Auswertung unserer Stellungnahme geliefert, die die komplette IMF-Kohorte berücksichtigt. Insofern ist diese Selektion jetzt nicht mehr in dem Maße gegeben. Wir sehen – das ist mein letzter Punkt –

egal, welche Population, welche Analyse oder verschiedene Methoden, die wir angewendet haben, eigentlich immer konsistente Ergebnisse, was das Overall Survival angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich möchte dort anknüpfen, wo Herr Wörmann gerade aufgehört hat, dass wir keine randomisierten Vergleiche für die Monotherapie haben. Herr Professor Hecken hat das ja auch schon am Anfang ausgeführt. Nun sehen wir ja mit der Überschreitung der 50-Millionen-Grenze, dass diese Drittlinienpatienten anscheinend durchaus eine relativ große Population ausmachen. Da mag sicher der Preis auch eine Rolle spielen. Im Erstbeschluss des G-BA wurde befristet mit der Auflage, für die Monotherapie eine vergleichende Studie durchzuführen. Jetzt haben wir im Verlauf der Vorbereitung einmal die üblichen Studienregister durchsucht, haben aber noch keine finden können. Können Sie uns sagen, was in Planung ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, wir haben eine Studie in Planung. Wir hatten im vergangenen Jahr einen Beratungsantrag dazu und ein Beratungsgespräch beim G-BA. Dort haben wir die Studie dargestellt, eine vergleichende Studie, und haben auch die Chancen und Risiken, die mit einer solchen Studie verbunden sind, dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergebnis?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sie meinen, ob die Studie – – Die Studie ist weiterhin in Planung. Es hängt natürlich auch von dem weiteren Verlauf dieses Verfahrens ab. Das war durchaus auch ein Ergebnis dieses Gespräches.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, dann befristen wir bis zum Ablauf des Patentes oder des Unterlagenschutzes. Okay.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Lassen Sie mich bitte die Inhalte in diesem Beratungsantrag vielleicht noch kurz ergänzen. Also einmal: Wir sehen den Stellenwert in der Monotherapie nicht in der dritten Linie, sondern in einer deutlich späteren Linie. Die Alternativen, die ein Patient hat, der in dieser Linie ist, sind eher im Bereich der Chemotherapie zu sehen. Deshalb ist der Vergleich, den wir hier vorgeschlagen haben, einer gegen Cyclophosphamid oder Melphalan im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Was man am Ende hier vermutlich vergleichen wird – das ist die Schwierigkeit, die besteht, wenn eine solche Studie mit einem zugelassenen Arzneimittel geplant wird – ist, dass Sie am Ende Therapiesequenzen vergleichen. Denn die Patienten, die jetzt im Kontrollarm sind, bekommen in einer Folgetherapie durchaus auch wieder Daratumumab in Monotherapie. Am Ende vergleichen Sie Daratumumab in Monotherapie, nur vielleicht in unterschiedlichen Therapiesequenzen. Da ist dann die Frage: Wie aussagekräftig ist so eine Studie und wie lange würde diese Studie laufen? Das haben wir in dem Beratungsantrag dargestellt und hier erörtert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich möchte diese Antwort noch nutzen, um einmal auf ein generelles Problem hinzuweisen, das ich als Kliniker auch beim multiplen Myelom sehe. Wir haben in fünf Jahren sechs neue Wirkstoffe. Wenn wir uns die klinischen Studien ansehen – egal, ob bei Zweifach-, Dreifach- oder bald als Vierfachkombination –, dann beantworten Sie definitiv nicht die Fragen, die wir für den klinischen Alltag benötigen und die Motivation, das zu tun, wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht zunehmen. Außerdem werden wir so wichtige Fragen wie zum Beispiel Lenalidomid-Erhaltungstherapie, die ja nun gerade erst zugelassen wurde, ob wir die überhaupt brauchen oder ob wir nicht durch geeignete Kombinationstherapien in naher Zukunft darauf verzichten werden, nicht beantwortet bekommen. Das heißt, eigentlich ist das multiple Myelom trotz aller unzweifelhaften therapeutischen Fortschritte ein sehr gutes Beispiel dafür, dass wir nach der Zulassung unabhängige klinische Forschung brauchen, sonst werden wir entscheidende Fragen nicht beantwortet bekommen. Kollegen aus Amerika favorisieren bereits Leitlinien, in denen eindeutig natürlich auch Kosteneffizienz eine Rolle spielt und in den Leitlinien erwähnt wird, angesichts der Therapiekosten, die wir heute vornehm ausgeklammert haben, glaube ich, ist das aber eine vollkommen berechtigte Forderung, weil wir sonst unser Gesundheitssystem mit Kosten belasten, die nicht durch gute Evidenz belegt sind, sondern mehr oder weniger durch Studien, deren Design von den pharmazeutischen Herstellern entsprechend ihren Interessen geplant wird. Das ist ein generelles Problem, und ich glaube, es gibt zumindest in der Hämatologie derzeit keine Erkrankung, wo dieses Problem so brennend offensichtlich ist wie beim multiplen Myelom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ein anderes Thema. In diesen Studien war ja erstmalig MRD-Negativität ein Endpunkt. Zu dem Stellenwert des Endpunktes würde mich auch noch einmal Ihre Meinung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die MRD ist ein sicher in Zukunft sehr wichtiger Endpunkt, der uns beim multiplen Myelom begegnen wird. Es gab in diesem Jahr eine wichtige Auswertung von den Kollegen der PETHEMA, der spanischen Studiengruppe, die in über 600 Patienten, die in ihrer Studiererstlinie behandelt wurden, die Patienten in kompletter Remission aufgliedert haben, in die, die MRD positiv blieben und eine komplette Remission hatten, und die, die MRD-negativ waren und eine komplette Remission hatten, und konnten dann zeigen, dass nur die Patienten, die eine MRD-Negativität hatten, tatsächlich ein hochsignifikant besseres progressionsfreies, aber auch Gesamtüberleben hatten, sodass die komplette Remission an sich nichts wert war gegenüber der partiellen Remission oder sehr guten partiellen Remission, wenn MRD-Positivität gegeben war. Das Myelom ist eine Erkrankung, wo man Ansprechen mit Surrogat-Parametern misst und deswegen gilt: Je tiefer und je besser wir das Ansprechen beurteilen können, werden wir sicherlich umso zuverlässiger auch in der Prognose werden. Aber es ist im Moment nicht in der klinischen Routine, und es ist noch nicht in großen prospektiven Studien als primärer Endpunkt evaluiert. Ich denke, dass wir aber, da wir jetzt überhaupt Möglichkeiten haben, Patienten in so einen Status zu bringen – das ist ja auch neu –, das konsequent in die Studien inkludieren müssen, um ein großes und valides Datenfundament zu bekommen und diese MRD-Analysen auch international zu standardisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu. Herr Ludwig, Herr Wörmann, Frau Müller. Als Frage Herr Vervölgyi. Herr Knop. – Dann machen wir zuerst die drei Praktiker. Herr Wörmann, Herr Ludwig und Herr Knop.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bleiben aber grundsätzlich bei der Einstellung, die wir hier schon öfter vertreten haben, dass wir trennen zwischen prognostisch und prädiktiv. Es ist zurzeit prognostisch höchstrelevant. Das ist spannend in Studien, aber nicht prädiktiv für das, was danach gemacht wird. Wir richten uns nicht danach. Wenn einer langsam mit MRD wieder ansteigt, ändern wir nicht die Therapie und machen dann zum Beispiel eine neue Drittlinientherapie oder so etwas. Deswegen ist es für uns zurzeit ein Studiengegenstand, aber kein Standard. Das ist natürlich auch ein Treiber der Kosten, die dazu sind; aber das ist zurzeit eher klinisch. Es gibt keine Studie, die zeigt, dass man nach MRD die nächste Therapielinie gestalten kann, und deswegen ist es nicht Gegenstand des Standards der Diagnostik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Als Ergänzung. Als jemand, der, wie Herr Wörmann, auch seine Zeit hatte, wo wir als Gruppe mit MRD bei akuten Leukämien sehr viele Erfahrungen gesammelt haben, –das ist bei mir auch ein Schwerpunkt in der Forschung gewesen– kann ich Ihnen sagen, dass, bevor wir diese Daten haben, viele Jahre vergehen werden. Bei kindlichen Leukämien waren es etwa 15 Jahre, bevor wir MRD als einen geeigneten Parameter in die Therapieentscheidung eingeführt haben. Das ist extrem. Dagegen ist es bei akuten Leukämien im Vergleich zum multiplen Myelom relativ einfach gewesen, weil man an die Zellen deutlich besser herankam als beim multiplen Myelom. Von daher würde ich auch dringend davor warnen, zu glauben, dass das in naher Zukunft ein wesentlicher Parameter sein wird. Ganz anders aus meiner Sicht – aber das können Frau Weisel oder Herr Knop gerne noch einmal kommentieren – sind Studien, die konsequenterweise molekulare Aberrationen mit untersuchen und anhand dieser molekularen Aberrationen möglicherweise ihre Therapiestrategie verändern. Das fehlt im Augenblick noch vollkommen und ich denke, dass wir dringend, da wir die genetischen Veränderungen kennen, beim multiplen Myelom zu fordern haben, dass wir das in naher Zukunft bekommen. Aber bei MRD wäre ich aufgrund meiner Erfahrungen bei akuten Leukämien sehr zurückhaltend, dass das in absehbarer Zeit ein Parameter sein wird, unabhängig von der Frage, ob prädiktiv oder prognostisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (UKW): Ich denke, das ist schon eine sehr gute Zusammenfassung. Ein Punkt ist sicherlich die Problematik der Biologie, das heißt, eine minimale Resterkrankung zu messen nur aus dem Knochenmark, ohne eine molekulare Bildgebung zu haben, ist extrem schwierig, weil wir nicht wissen, wo wir überhaupt punktieren sollen. Es gibt viele Patienten – das wissen wir aus unseren eigenen Erfahrungen aus der molekularen Bildgebung, Stichwort: PET/CT –, dass in einem Patienten sozusagen heiße Stellen im Knochenmark sein können, und wenn man per Zufall am Beckenkamm punktiert, wie man das zu tun pflegt, findet man vielleicht keine Zellen – die sind zwei Zentimeter weiter und man punktiert daran vorbei.

Ein zweiter Punkt. Das ist eine Diskussion, die wir vor vielleicht vier, fünf Jahren mit der Komplettremission geführt haben. Die Patienten, die gut ansprechen, sprechen tief an, denen geht es auch hinterher gut, und wir sind, glaube ich, nicht an dem Zeitpunkt, wo wir aus MRD-Ergebnissen irgendwelche Handlungsempfehlungen ableiten können. Eine Möglichkeit wäre ja, bei denen, die MRD-negativ werden, aufzuhören, weil sie besonders gut laufen, oder auch weiterzumachen, weil sie so gut gelaufen sind, wenn man Substanzen wie die immunmodulatorischen oder die Antikörper hat, wo man ohne kumulative Toxizität länger behandeln kann. Ich glaube, das ist einfach noch etwas, wo die Ergebnisse in den nächsten Jahren abgewartet werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Danke, die Fragen wurden jetzt schon beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine ganz andere Frage, und zwar zu den nachgereichten Unterlagen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen. Wir hatten in der Dossierbewertung die relativen Risiken herangezogen, weil die Beobachtungszeiten nicht so maßgeblich unterschiedlich waren, haben wir sie hilfsweise herangezogen. Sie haben jetzt bei den Stellungnahmen Hazard Ratios nachgereicht. Allerdings nur für CTCAE ≥ 3 , und zwar mit der Begründung, die Grade 1 und 2 wären aus unserer Sicht nicht patientenrelevant. Ich glaube, dass da ein Missverständnis vorliegt. Es ist so, dass wir die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nicht immer heranziehen, weil da auch nicht patientenrelevante Ereignisse eingehen. Aber grundsätzlich sind natürlich auch Ereignisse mit Grad 1 und 2 für den Patienten relevant. Von daher glaube ich, dass Sie da einem Missverständnis unterliegen; denn grundsätzlich sind auch die relevant, und die würden wir auch gerne sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Ja, genau. Wir hatten zwei Punkte in unserer Stellungnahme. Das eine war, dass bei Studien, bei denen zum Beispiel Zensierungen oder unterschiedliche Behandlungszeiten vorliegen, so wie bei POLLUX auch bei der CASTOR-Studie oder insbesondere auch bei der CASTOR-Studie die Hazard Ratios das adäquate Effektmaß ist. Das war der eine Punkt und der eine Grund, warum wir die Hazard Ratios nachgereicht haben. Der zweite war, dass wir sehen, dass die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse auf Aggregationsebene SOC oder Systemorganklasse auch nicht patientenrelevante unerwünschte Ereignisse enthält und deshalb war unsere Begründung, warum wir diese SOC-Größe/SOC-Grad ≥ 3 nachgereicht haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Aber dazu muss man sich tatsächlich natürlich die aufgetretenen Ereignisse unter jeder SOC anschauen. Klar, es gibt erst einmal grundsätzlich PTs, die irgendwie auf Laboruntersuchungen beruhen und deswegen gegebenenfalls nicht patientenrelevant sind. Wenn man aber sieht, dass in so eine SOC tatsächlich ausschließlich patientenrelevante Ereignisse fallen, spricht natürlich nichts dagegen, auch diese zu betrachten, auch die der Grade 1 und 2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele. – Also, lange Rede, kurzer Sinn. Haben Sie dazu Daten? Können Sie uns die noch schicken?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir haben jetzt keine Daten, die wir hier diskutieren können.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, die Frage war: Könnten Sie eventuell das, wenn Sie es jetzt nicht haben, vielleicht nachreichen? Ob Sie das Programm noch einmal darüber laufen lassen könnten und den Filter bei CTCAE Grad 3 herausnehmen. Ob das möglich wäre oder ob Sie das vertreten könnten. Und wenn, dann in welcher Zeit.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir können das anfragen und würden uns dann melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schauen wir einmal. Okay. – Herr Kuhn bekommt jetzt das Wort. – Ich will nur noch an die Frage erinnern, die ich eingangs gestellt hatte: Inwieweit entspricht die niedrig dosierte Dexamethason-Gabe in der Kontrollgruppe der POLLUX-Studie dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse? Noch einmal kurz an die Kliniker. – Bitte? Aber gerne, hier darf jeder.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich glaube, ich kann das abkürzen. Die Fachinformation ist für Lenalidomid geändert worden. Es ist jetzt möglich, Dexamethason niedrig dosiert einzusetzen. Wir brauchen das nicht weiter zu diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Haken dran. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage zu Hochrisiko-zytogenetischen Subtypen. Und zwar führen Sie im Studienprotokoll zur kürzlich publizierten ALCYONE-Study – das ist die Erstlinienkombination mit VMP– aus, dass Sie planen, über alle Phase-III-Studien mit Daratumumab eine Metaanalyse zu rechnen, um da das Verhalten von Hochrisikozytogenetik-Subtypen, Deletion 17 oder die Translokation mit Chromosom 14, gesondert zu betrachten. Bis wann ist mit dieser Publikation zu rechnen, mit dieser Metaanalyse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Es tut mir leid. Ich kann die Frage nicht beantworten. Ich kann allenfalls sagen, dass wir es wie Alkione aussprechen; aber mehr kann ich nicht sagen.

Herr Kuhn: Das ist Seite 72 im Studienprotokoll. Wenn Sie ohnehin etwas nachreichen, können Sie einfach noch einmal nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Dann halten wir fest: Jedenfalls in absehbarer Zeit ist mit kontrollierten Studienergebnissen zur Monotherapie nicht zu rechnen. Befristungsaufgabe des Erstbeschlusses. Nur, dass wir das auch noch einmal haben. Es hat ein Beratungsgespräch gegeben und danach sind mit Blick auf das jetzt laufende Verfahren keine weiteren konzerninternen Entscheidungen getroffen worden. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Ludwig. Sie hatten ausgeführt, dass Sie der Festlegung der zVT zustimmen, aber sich noch mehr Studien mit

einem Vergleich mit anderen Dreifachkombinationen gewünscht hätten. Mich würde interessieren, wie Sie das sehen, ob es nicht vielleicht jetzt schon sinnvoll wäre, solche Vergleiche zu fordern.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AdkÄ): Im Jahr 2018 so etwas zu fordern, halte ich für absolut realistisch. Wir müssen berücksichtigen, dass diese Studien ja sehr viel früher begonnen haben zu rekrutieren. Wir haben es auch eingebracht, und das Problem, auf das ich schon hingewiesen habe, ist dass wir derzeit keine vernünftigen Studien haben, die unser Handeln im Alltag wirklich voranbringen. Wir haben viele Wirkstoffe, aber wir entscheiden mehr oder weniger teilweise individuell, was wir gerade wählen oder was uns am besten von den Möglichkeiten gefällt. Vor diesem Hintergrund: Wenn man heute, egal ob CASTOR oder POLLUX, noch einmal planen würde, würde man sicherlich einen anderen Vergleichsarm fordern. Aber zu dem Zeitpunkt, als die Studie geplant und begonnen wurde, war das, glaube ich, zum Teil gar nicht möglich bei den Alternativen, die wir dort genannt haben. Das war also mehr, Frau Holtkamp, gedacht als ein Hinweis, dass man gerade beim multiplen Myelom aufgrund der zahlreichen Therapieoptionen in Zukunft ganz genau hinschaut, ob es eine Studie ist, die wirklich unser klinisches Handeln voranbringt und möglicherweise auch langfristige Therapien oder sehr teure Therapien infrage stellt. Das wäre schon sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen. – Frau Holtkamp, dann Frau Müller. Dann möchte ich gerne einen Cut machen. Wir haben noch zweimal Hepatitis C. Ich erinnere Sie nur daran. – Bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Nur noch die Nachfrage. Das heißt, Sie würden aktuell den Standard eher bei den Dreifachkombinationen sehen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist eine Frage, die, glaube ich, eher Frau Weisel oder Herr Knop beantworten sollen. Ich persönlich, der auch sehr viele Patienten mit multiplen Myelomen im Beruf behandelt habe, würde in der jetzigen Situation, so wie Sie hier bei den beiden Studien vorgelegen haben, durchaus eher Dreifachkombinationen als Standard sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, Herr Wörmann, Herr Knop.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Vergleichsweise. In der Tat werden heute wahrscheinlich die Dreifachkombinationen bis auf Carfilzomib und Dexamethason, was eine hocheffektive Zweifachkombination ist, die im Vergleich einen Überlebensvorteil gezeigt hat, das muss man, denke ich, unbedingt mit in das Armamentarium mit einbeziehen. Die einzige Zweifachkombination, die man aus den jetzt vorliegenden Daten im Rezidiv sicherlich herausnehmen würde, ist Bortezomib und Dexamethason. Das ist jetzt in Metaanalysen auch ganz klar unterlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann. Okay so?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Das lasse ich so stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (UKW): Keine Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich muss doch noch einmal ganz konkret nachfragen. Sie haben sich jetzt konkret festgelegt, Frau Professor Weisel, dass Sie die Kombi Bortezomib und Dexamethason nicht mehr als einen geeigneten Komparator sehen würden.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): In der Zweitlinie.

Frau Dr. Müller: In der Second-Line, genau. Ist das aufgrund der jetzt gerade besprochenen Ergebnisse?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): In dem Moment, wenn es einen Gesamtüberlebensvorteil gibt, denke ich, ist das Thema abgehakt. Das ist der härteste Endpunkt. Der härteste Endpunkt ist erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Acht Monate.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Ja. In dem Moment muss man einfach sagen: Das war das Ende eines Standards. Es hat ja lange gehalten, war sehr wertvoll. Dann ist es nun einmal so. Ja, das darf auch einmal so sein.

Frau Dr. Müller: Dann habe ich Sie richtig verstanden. Es geht um den – – Ja, genau. Sie haben gesagt: Bortezomib und Dexa muss auf jeden Fall raus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Und da haben wir ja jetzt gerade – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja.

Frau Dr. Müller: Das ist das Wichtige. Gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das sind aber Diskussionen, die wir in der AG führen werden, und nicht hier. – Herr Wörmann, Sie hatten noch etwas?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht uns hier nicht, glaube ich, um den Median, sondern es geht um Hazard Ratio, und der liegt bei 0,63 und das ist schon ziemlich deutlich. 37 Prozent Verbesserung, und das sehen wir auch relativ selten, dass das so ist. Das ist uns wichtiger als der Median.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Entschuldigung, dass ich hier die acht Monate genannt hatte und nicht Hazard Ratio, Herr Professor. Danke schön. – Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe noch eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar betrifft das die Fragestellung 1, die Kombinationstherapie. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Zahl noch einmal neu berechnet und sind da auf zwei Kritikpunkte von uns eingegangen. Sie haben zwei Vorgehensweisen vorgestellt oder zwei Datengrundlagen, einmal auf Basis der RKI-Daten und einmal auf Basis einer GKV-Routine-Datenanalyse. Zu dieser ersten Vorgehensweise ist für uns weiterhin die Vorgehensweise zur Bestimmung der Patienten noch unsicher, die länger als zehn Jahre erkrankt sind, und die Vorgehensweise zur

Bestimmung der Patienten mit mindestens einer Vortherapie. Meine Frage bezieht sich aber darauf, dass diese beiden Datengrundlagen deutlich unterschiedliche Zahlen liefern. Wenn ich die Anzahl der Patienten mit multiplem Myelom nehme: Auf Basis der RKI-Daten haben Sie 33.000 bis 37.000 Patienten dargestellt und auf Basis der Routinedatenanalysen sind es 53.000. Das ist jetzt die Ausgangspopulation. Sie sind ja dann noch weiter heruntergegangen. Aber grundsätzlich: Wie erklären Sie sich diese großen Unterschiede zwischen den RKI-Daten und den Daten aus der Routinedatenanalyse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 20.000. – Bitte schön.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Ich glaube, es sind ungefähr 10.000. Ich kann es mir, ehrlich gesagt, nicht erklären. Aber es ist meine Erfahrung. Ich habe eine lange Zeit Kassendaten in allen möglichen Bereichen analysiert, und die liegen immer deutlich über den Angaben, die das RKI macht. Ich würde da eher die Datengrundlage vom RKI etwas anzweifeln. Ich habe dazu selber auch schon Arbeiten publiziert. Das, was bei den Krankenkassen an Diagnosen aufläuft, sollte mehr oder weniger valide sein. Und die Datengrundlage vom RKI – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei der Erkrankung, glaube ich, schon ziemlich. Bei Diabetes wäre es fraglich. Aber hier, glaube ich – –

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Ja, das kann sein. Beim Diabetes hat man auch noch das M2Q-Kriterium, um das weiter abzusichern, das immer zwei Diagnosen vorliegen müssen. Das würde ich hier bei den onkologischen – – Wir werten ja nur gesicherte Diagnosen aus. Ich würde den Krankenkassen an der Stelle schon glauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ein Unterschied von 20.000? 32.000 versus 52.000.

Frau Dr. Schwalm: Es geht jetzt um die Grundpopulation. Wenn man zum Schluss kommt –
–

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht um die Grundpopulation.

Frau Dr. Schwalm: Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 20.000 ist bei der Zahl – –

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): In der Population liegt die jetzige Berechnung auf Basis des RKI bei 12.000 bis 19.000, also eine Spanne von 7.000. Auf Basis der Krankenkassendaten von 24.000 bis 31.000. Da ist die untere Spanne doppelt so hoch und die obere ist 19.000 versus 31.000. Es sind also nicht 20.000 mehr, es sind knapp über 10.000 mehr. Aber, wie gesagt: Ich kenne alle Analysen, die ich gemacht habe, auch im onkologischen Bereich. Es kommt immer das gleiche dabei heraus. Zum multiplen Myelom habe ich selbst ein Abstract schon vor Jahren publiziert. Das finden Sie auch, und da sehen Sie auch deutlich höhere Zahlen. Das ist jetzt nicht erst durch die Nutzenbewertung. Da können Sie gucken, 2013 von mir publiziert, mindestens 30.000 bis 40.000 Patienten in Kassendaten mit der Diagnose multiples Myelom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was gibt es jetzt dafür? Ihre Publikation wird ja ins Wortprotokoll aufgenommen. Damit wird das der Öffentlichkeit zugänglich. Das ist eine sehr deutliche Reklame. Da müssen wir uns jetzt einmal über Tantiemen unterhalten. – Nachfrage, Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Vielleicht ein Grund. Bei dem RKI werden schon Anstrengungen unternommen, Mehrfachnennungen aufzutun und die zu entdecken. Ich habe so etwas in dieser Routinedatenanalyse nicht gefunden. Inwieweit hat man dort geguckt, ob in irgendeiner Weise Mehrfachnennungen vorkommen? Das Zweite. Diese 24.000 bis 31.000 kommen zustande, weil Sie Anteilswerte aus anderen Datengrundlagen darauf angewendet haben. Sie haben im Dossier diese Krankenkassendatenanalyse mit einem etwas engeren Aufgreifkriterium dargestellt, nämlich Einschränkungen auf Patienten, die in dem Betrachtungszeitraum eine myelomspezifische Therapie bekommen haben. Dann sind wir bei 12.000. Das liegt schon eher in dem Rahmen, den Sie jetzt auf Basis der RKI-Daten berechnet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): In der Tat müssen wir zum Teil andere Aufgreifkriterien aus anderen Datenquellen anwenden. Das geht dann leider nicht anders, weil wir das Smouldering-Multiple Myelom nicht eindeutig identifizieren können. Wir haben dann die Therapiequote für die Erstlinientherapie auch aus einer anderen Datenquelle genommen. Ich meine, wenn wir die auf die Kassendaten anwenden, kommen wir nicht so weit auf die 12.000 runter. Die haben wir so aus den anderen Quellen angewendet, genauso wie bei der RKI-Datenquelle.

Frau Dr. Schwalm: Ich rede tatsächlich von dem, was Sie im Dossier dargestellt haben. Im Dossier haben Sie 12.000 und 52.000, meine ich, als eine Spanne angegeben, haben letztlich dann nur die obere Grenze für die Berechnung der Patientenzahlen angewendet.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Aus den Kassendaten.

Frau Dr. Schwalm: Aber was uns einfach aufgefallen ist: Sie kommen, indem Sie in der Analyse bleiben, indem Sie die Routinedaten nehmen, auf 12.000. Wenden Sie Anteilswerte aus anderen Quellen an, kommen Sie auf 24.000 zu 31.000. Das ist das, was wir einfach nicht so ganz nachvollziehen können.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): In der Kassendatenanalyse im Dossier haben wir den Anteil der nicht therapiebedürftigen Patienten nicht angewendet, weil wir es nicht konnten. Das haben wir jetzt gemacht. Und das erklärt zum Teil auch den Unterschied. Deswegen sind die Zahlen deutlich heruntergegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir müssen uns das, glaube ich, noch einmal angucken. Mir ist jetzt gerade der perfide Gedanke gekommen, dass vielleicht auch die doppelt gezählten Toten ein paar Mal vorkommen. Wobei das Doppeltzählen von Toten – – Es gibt einen Toten, der ist auferstanden. Der ist aber dann nicht mehr gestorben, sondern in den Himmel aufgefahren. Würde der als Toter zählen? Dann gibt es einen zweiten, das war der Lazarus. Da weiß ich aber nicht, ob der danach noch einmal gestorben ist. Sonst ist mir aus der Bibel nichts bekannt. Haben Sie eine gesicherte Quelle, dass Lazarus gestorben ist?

Nach der Evidenzlehre lebt er noch, weil wir keine wissenschaftliche Studie über seinen Tod haben. Also, wir klären das auf. – Herr Sindern, Sie haben die Gelegenheit zu einem Schlusswort. – Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich will das gerne aufgreifen. Wir haben eine Menge Punkte in der guten Stunde heute diskutiert. Beim ersten Punkt ging es um die Frage der CASTOR-Studie und zwar, ob die Patienten im Bortezomib-Vergleichsarm labelkonform eingeschlossen wurden. Aus unserer Sicht hat die Argumentation hier gezeigt, dass dies der Fall ist, und dass deshalb nichts dagegen spricht, diese Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Bei der POLLUX-Studie haben wir die Interaktion auf den Überlebensvorteil durch das Geschlecht diskutiert. Aus unserer Sicht hat hier die Diskussion gezeigt, dass es keine geschlechtsspezifische Wirkung gibt, sondern eine zufällige Imbalance in der Randomisierung die Grundlage ist.

Insgesamt ist damit die Datengrundlage für die Nutzenbewertung insbesondere in der Kombinationstherapie als sehr robust anzusehen, und beide Studien zeigen sehr konsistent den hohen Überlebensvorteil.

In der Monotherapie haben wir noch einmal den historischen Vergleich diskutiert und hier, wie das bei historischen Vergleichen ist, ging es vor allen Dingen um die Vergleichbarkeit der zugrunde liegenden Patienten. Hier ist es aus unserer Sicht noch einmal ganz wichtig, hervorzuheben, dass wir gerade durch die Verwendung von Individualdaten hier eine maximale Adjustierung vornehmen konnten und egal, wie man rechnet, wir haben jetzt im Dossier und dann auch in der schriftlichen Stellungnahme verschiedenste Analysen vorgelegt. Diese Daten zeigen sehr konsistente Ergebnisse, sodass aus unserer Sicht auch hier ein Überlebensvorteil besteht. – Ich möchte damit danken und von meiner Seite aus schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie Rede und Antwort gestanden haben. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-101 & 2017-B-110 Daratumumab

Stand: Juli 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Daratumumab

zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vorbehandlung

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 20. Februar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 19. Januar 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Daratumumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myelom, die bereits einen Proteasominhibitor und einen Immun-modulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</p>
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>[...]</p> <p>– Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)</p>
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <p>[...]</p> <p>– Fortgeschrittenes multiples Myelom</p> <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (<i>pegyliert liposomal</i>) L01DB Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <p>[...]</p> <p>– 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.</p>
Carmustin L01AD01 Carmubris®	<p>CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:</p> <p>[...]</p> <p>Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.</p>
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <p>[...]</p> <p>– multiplem Myelom</p>

Weitere antineoplastische Arzneimittel

Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	<u>Multiples Myelom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. [...]
Pomalidomid L04AX06 Imnovid®	IMNOVID ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind. [...]
Panobinostat L01XX42 Farydak®	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis®	Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Elotuzumab L01XC23 Empliciti®	Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).
Ixazomib L01XX50 Ninlaro®	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata

<p>Prednisolon H02AB06 Decortin® H</p>	<p><u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
<p>Prednison H02AB07 Decortin®</p>	<p><u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
<p>Immunstimulanzien</p>	
<p>Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®</p>	<p><u>Multiples Myelom</u> 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 auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]</p>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Daratumumab

als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens zwei Vorbehandlungen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 20. Februar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 19. Januar 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Daratumumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myelom, die bereits einen Proteasominhibitor und einen Immun-modulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</p>
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>[...]</p> <p>– Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)</p>
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <p>[...]</p> <p>– Fortgeschrittenes multiples Myelom</p> <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (<i>pegyliert liposomal</i>) L01DB Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <p>[...]</p> <p>– 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.</p>
Carmustin L01AD01 Carmubris®	<p>CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:</p> <p>[...]</p> <p>Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.</p>
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <p>[...]</p> <p>– multiplem Myelom</p>

Weitere antineoplastische Arzneimittel

Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	<u>Multiples Myelom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. [...]
Pomalidomid L04AX06 Imnovid®	IMNOVID ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind. [...]
Panobinostat L01XX42 Farydak®	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis®	Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Elotuzumab L01XC23 Empliciti®	Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).
Ixazomib L01XX50 Ninlaro®	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata

<p>Prednisolon H02AB06 Decortin® H</p>	<p><u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
<p>Prednison H02AB07 Decortin®</p>	<p><u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
<p>Immunstimulanzien</p>	
<p>Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®</p>	<p><u>Multiples Myelom</u> 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 auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]</p>

Quelle: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	10
Indikation:.....	10
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	12
Systematische Reviews.....	16
Leitlinien.....	28
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	42
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	46
Literatur.....	48

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 565 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

- 1) Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myelom, die bereits einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben.
- 2) Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Abkürzungen:

AE	Adverse effects
ASCT	Autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete Response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ECOG-PS	Eastern cooperative oncology group (performance status)
EFS	Event free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MM	Multiple myeloma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall Survival
ORR	Objective response rate
PD	Progressive disease
PFS	Progression free survival
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
TTR	Time to response
QoL	Quality of Life
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016. [9].</p> <p>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. März 2016.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.08.2015): Panobinostat (Farydak®) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p> <p>Panobinostat 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 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
<p>G-BA, 2016 [7].</p> <p>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 – Daratumumab vom 1. Dezember 2016</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
<p>G-BA, 2016 [5].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</p>	<p>I. Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Angaben zu Pomalidomid in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2014 (BAnz AT 12.03.2014 B2) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pomalidomid wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Pomalidomid (IMNOVID®) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert</p>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid vom 17. März 2016</p>	<p>für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p> <p>Pomalidomid 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.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel, – eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes: 1) <i>Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) <i>Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [8]. 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 – Elotuzumab vom 1. Dezember 2016.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11.05.2016): Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist: – Bortezomib als Monotherapie oder – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p>

	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2016 [6]. 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 vom 2. Juni 2016.</p>	<p>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt: [...] Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Carfilzomib (Kyprolis®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Carfilzomib 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 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 [...] III. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2017 befristet.</p>
<p>G-BA, 2017 [11]. 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 vom 15. Juni 2017</p>	<p>I. In Anlage XII werden die Regelungen unter Abschnitt II zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Carfilzomib vom 2. Juni 2016 wie folgt geändert: Die Angaben unter Abschnitt III werden aufgehoben. <i>(Aufhebung der Befristung des Carfilzomib-Beschlusses vom 2. Juni 2016)</i></p>
<p>G-BA, 2017 [10]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016): Kyprolis ® ist in Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Carfilzomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen</p>

<p>der Arzneimittel - Richtlinie (AM -RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom) vom 19. Januar 2017</p>	<p>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 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: gering</p>
<p>G-BA, 2017 [4].</p> <p>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 – Ixazomib vom 6. Juli 2017</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016):</p> <p>NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Ixazomib 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>

Systematische Reviews

<p>Sun Z et al, 2017 [23].</p> <p>Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung To compare the efficacy and safety of triplet versus doublet combination therapies in RRMM.</p>
	<p>2. Methodik Population: patients with previously treated RRMM Intervention: triplet combination therapy Komperator: doublet combination therapy Endpunkte: OS, PFS, ORR, CR, Very good partial response (VGPR) and safety Recherche/Suchzeitraum: in Embase, Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews up to May 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: 5-item Jadad score including randomization, blinding, withdrawals</p>
	<p>3. Ergebnisse <i>Included studies: 5 Phase III studies</i></p> <p>Moreau et al., 2016 (TOURMALINE; N=722)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Ixazomib 4mg + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg • Control: Placebo + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg <p>Stewart et al., 2015 (ASPIPE, N=792)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Carfilzomib 20mg/m² + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg • Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg <p>Lonial et al., 2015 (ELOQUENT-2; N=646)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Elotuzumab 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg • Control: Lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg <p>San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1, N=768)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Panobinostat 20mg + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg • Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg <p>Garderet et al., 2012 (MMVAR, N=269)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Bortezomib 1.3mg/m² + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg • Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg <p>Patient characteristics (prior therapies):</p>

the patients' characteristics of the included trials.

Author/year	Treatment group	Disease status		Prior therapy agents				No. of prior therapies		
		Relapsed	refractory	Others	1	2	3 or more			
Moreau et al. (2016) (TOURMALINE)	Experimental	276 (77%)	42 (12%)	24 (7%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (<1%)	224 (62%)	97 (27%)	39 (11%)		
	Control	280 (77%)	40 (11%)	22 (6%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (1%)	217 (60%)	111 (31%)	34 (9%)		
Stewart et al. (2015) (ASPIPE)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (65.9%), lenalidomide (19.9%)	184 (46.5%)	211 (53.3%)			
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (65.7%), Lenalidomide (19.7%)	157 (39.6%)	238 (60.4%)			
Lonial et al. (2015) (ELOQUENT-2)	Experimental	113 (35.2%)	112 (34.9%)	96 (29.9%)	Bortezomib (68%), Melphalan (69%), lenalidomide (5%), thalidomide (48%)	151 (47%)	118 (37%)	52 (16%)		
	Control	114 (35.1%)	128 (39.4%)	83 (25.5%)	Bortezomib (71%), Melphalan (61%), lenalidomide (6%), thalidomide (48%)	159 (49%)	114 (35%)	52 (16%)		
San-Miguel et al. (2014) (PANORAMA1)	Experimental	134 (35%)	247 (64%)	6 (2%)	Bortezomib (44%), lenalidomide (19%), thalidomide (53%)	197 (51%)	124 (32%)	64 (17%)		
	Control	141 (37%)	235 (62%)	5 (1%)	Bortezomib (42%), lenalidomide (22%), Thalidomide (49%)	198 (52%)	108 (28%)	75 (20%)		
Garderet et al. (2012) (MIMVAR)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (20%) and thalidomide (10%)	NR	NR	NR		
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (21%) and thalidomide (6%)	NR	NR	NR		

Abbreviations: NR, not reported.

Study quality:

- Moreau et al., 2016 (TOURMALINE) + San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1): Jadad-Score=5
- Alle anderen: Jadad-Score=3

Results

Efficacy

Ixazomib+ lenalidomide + dexamethasone vs. Placebo + lenalidomide + dexamethasone (Moreau et al., 2016 [TOURMALINE] N=722)

- OS: not reported
- PFS: HR 0,74 (95%CI 0,586; 0,934)
- ORR: n.s.
- VGRP: n.s
- CR: n.s.

→ Vorteil Ixazomib nur für PFS gezeigt

Carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Stewart et al.,2015 [ASPIPE], N=792)

- OS: HR 0,79 (95%CI 0,63; 0,99)
- PFS: HR 0,69 (95%CI 0,57; 0,83)
- ORR: RR 1,31 (95%CI 1,21; 1,42)
- VGRP: RR 1,73 (95%CI 1,51; 1,98)
- CR: RR 3,41 (95% 2,43; 4,78)

→ Vorteil Carfilzomib

Elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Lonial et al., 2015 [ELOQUENT-2]; N=646)

- OS: not reported
- PFS: HR 0,70 (95%CI 0,57; 0,86)
- ORR: RR 1,20 (95%CI 1,10; 1,32)
- VGRP: n.s.
- CR: n.s

→ Vorteil Elotuzumab für PFS und ORR gezeigt

Panobinostat + bortezomib + dexamethasone vs Placebo + bortezomib + dexamethasone (San-Miguel et al., 2014 [PANORAMA1], N=768)

- OS: n.s.
 - PFS: HR 0,63 (95%CI 0,52; 0,76)
 - ORR: n.s
 - VGRP: RR 1,76 (95%CI 1,32; 2,33)
 - CR: RR 1,88 (95% 1,14; 3,10)
- Vorteil Panobinostat für PFS, VGRP, CR

Triplet vs. doublet therapies - Pooled analyses of 5 studies

- OS: HR 0.83 (95%CI: 0.71–0.94) (data from 3 studies)
- PFS: HR (0.68, 95%CI: 0.62–0.74)
- ORR: (1.19 (95%CI:1.10–1.27)
- Very good partial response (VGPR) 1.44 (95%CI: 1.18–1.77),
- and complete response (CR) 1.76 (95%CI: 1.04–2.97),

Safety (pooled analyses)

	<table border="1" data-bbox="427 203 1331 450"> <thead> <tr> <th>Grade 3 or 4 toxicities</th> <th>No. of trials</th> <th>RR, 95%CI</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>5</td> <td>1.11 (1.05–1.18)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Infections</td> <td>4</td> <td>1.33 (0.97–1.83)</td> <td>0.079</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>5</td> <td>1.64 (1.13–2.38)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>5</td> <td>1.13 (0.71–1.81)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>5</td> <td>0.92 (0.78–1.08)</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td>Fatal</td> <td>4</td> <td>1.00 (0.74–1.36)</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="470 488 1321 562">➔ Nachteil der Triplet-Therapien bzgl. Gesamt-AE Grad ≥ 3 und Thrombozytopenie Grad ≥ 3</p> <p data-bbox="422 577 1398 808">4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Meta-analysis demonstrates that triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets, though the risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets. The pooled estimates of response and survival strongly favor triplets in the RRMM patients. More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings.</p> <p data-bbox="422 831 1070 943">5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul data-bbox="470 869 1070 943" style="list-style-type: none"> • Inclusion of 2nd und 3rd line therapies • Safety data of individual trials not reported 	Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value	Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001	Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079	Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009	Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60	Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29	Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99
Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value																										
Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001																										
Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079																										
Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009																										
Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60																										
Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29																										
Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99																										
<p data-bbox="199 958 391 1032">Teh BW et al., 2016 [24].</p> <p data-bbox="199 1055 391 1682">Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p data-bbox="422 958 1398 1249">1. Fragestellung To determine the impact of immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitor (PI)based therapy on infection risk in patients with MM 3 treatment periods:</p> <ul data-bbox="470 1137 986 1249" style="list-style-type: none"> • induction, • maintenance therapy and • relapse/refractory disease (RRMM). <p data-bbox="422 1265 1398 1794">2. Methodik Population: Patienten, mit MM →Hier Population der RRMM relevant mit folgenden Interventionen: Intervention: IMiD or PI-based treatment regimens (single or multi agent combination) Komparator: high-dose corticosteroids Endpunkt: severe infection, febrile neutropaenia, pneumonia and deaths from infection Recherche/Suchzeitraum bis 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30, davon 5 RCT in RRMM Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias; GRADE for assessing overall quality of evidence</p> <p data-bbox="422 1816 1334 2040">3. Ergebnisse <i>Included studies for the treatment of relapsed and refractory myeloma</i> Bortezomib vs. Dexamethasone</p> <ul data-bbox="470 1973 1098 2040" style="list-style-type: none"> • Richardson et al, 2005: Lenalidomide+ dexamethasone vs. dexamethasone 																												

- Dimopoulos et al., 2007
- Weber et al. 2007

Pomalidomide dexamethasone vs. dexamethasone

- San Migueal et al., 2013

Thalidomide

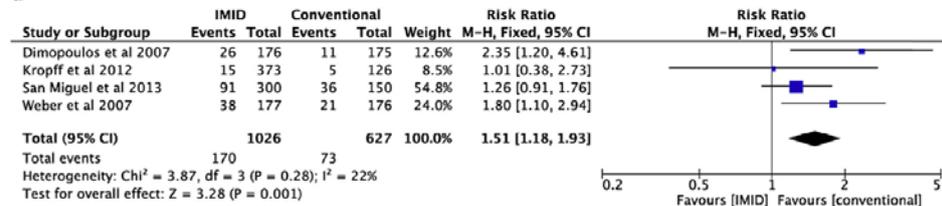
- Kropf et al. 2012

Results

IMiD-based therapy versus conventional therapy for relapsing and refractory myeloma

- All grade 3/4 infection: (Kropff et al. 2012 nicht relevant)

d



(Moderate quality of evidence)

- febrile neutropaenia (gleiche RCT wie bei all grade3 /4 infection): RR 13.57 (95% CI: 3.30- 55.72; p < 0.01), no significant heterogeneity; low quality of evidence
- pneumonia (2 Studien: Weber, San Migueal) RR 1.63 (95% CI: 1.04- 2.55; p <0.03) with no significant heterogeneity; moderate quality of evidence

Subgroup: Lenalidomide versus conventional

1. All grade 3/4 infection (2 RCT: Dimopoulos, Weber): RR 1.99 (1.34 - 2.96) <0.01, moderate quality of evidence

4. Fazit der Autoren

The addition of IMiDs to corticosteroids for relapse and refractory MM is associated with higher risk of severe infection.

5. *Hinweise zum Review*

This study was supported by a grant from the Fight Cancer Foundation. The foundation had no input into the design, conduct or design of this study.

Qiao SK et al., 2015 [22].

Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A

1. Fragestellung

To assess the efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of patients with MM and specifically to elucidate whether lenalidomide-containing regimens offer a survival advantage over nonlenalidomide-containing regimens.

2. Methodik

Population: Patients with newly diagnosed or previously treated MM

Intervention: Lenalidomide-containing regimens

Systematic Review and Meta-analysis of Randomized controlled Trials

Komperator: non-lenalidomide-containing regimens
Endpunkte: overall response (OR), complete response (CR), PFS, OS, and Grade 3 or 4 toxicities
Recherche/Suchzeitraum: bis Mai 2013
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (→ davon 2 relapsed or refractory MM)
Qualitätsbewertung der Studien: modified Jadad quality score including the presence of randomization, allocation concealment, blinding, and withdrawal/dropout → A general quality score was assigned to each study as follows: Non-RCTs (0), low quality studies (1–3), and high quality studies (4–7).

3. Ergebnisse (für das hier relevante AWG)
Relapsed or refractory multiple myeloma

Included studies

- 2 RCTs (comparing lenalidomide+dexamethasone vs placebo+dexamethasone) reported on 704 patients with relapsed or refractory MM, who had received at least 1 previous antimyeloma treatment
 - Dimopoulos 2007
 - Weber 2007

Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5
			Control: P-DEX	175	64 (40–82)		
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	176	62 (37–85)		

Results for Len+Dex vs. Placebo+Dex:

- statistically significant higher OR rates (pooled RR: 2.76; 95% CI: 2.23–3.42; P < 0.00001; incidence, 60.6% vs. 21.9%) and CR rates (pooled RR: 8.61; 95% CI: 1.59–46.60; P = 0.01; incidence, 15.0% vs. 2.0%)

- Heterogenität: $I^2=62\%$ für komplettes Ansprechen

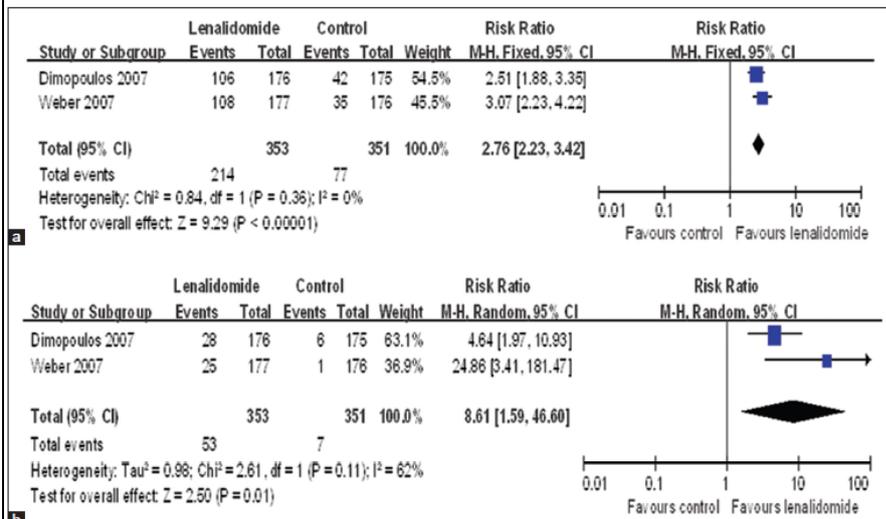


Figure 3: Forest plots of response rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma. (a) Overall response; (b) Complete response.

- PFS: Len+Dex significantly longer 3-year PFS than Placebo+Dex (pooled RR: 1.48; 95% CI: 1.24–1.75; $P < 0.00001$)
- OS: 3-year OS (pooled RR: 1.12; 95% CI: 1.01–1.24; $P = 0.03$) in favour for Len+Dex

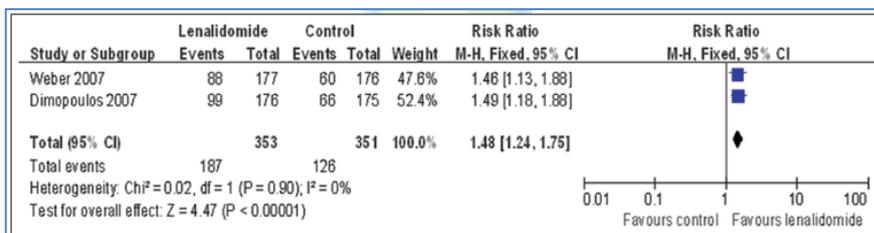


Figure 4: Forest plot of 3-year progression-free survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

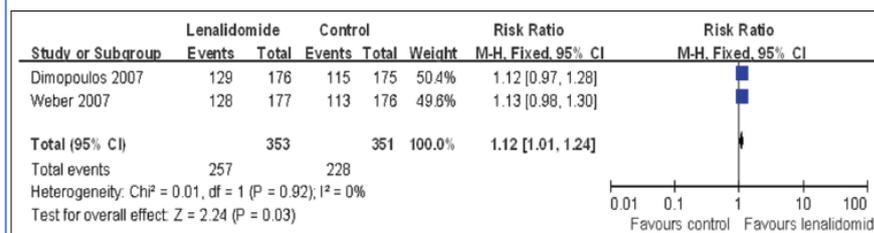


Figure 5: Forest plot of 3-year overall survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

4. Fazit der Autoren

Lenalidomide+dex vs. Placebo+Dex: significantly increased OR, CR and showed statistically better PFS and OS.

5. Hinweise zum Review

Bezüglich der 2 relevanten Studien (Dimopoulos 2007, Weber 2007) werden Ergebnisse zur Sicherheit im SR von Yang et al. 2013 [25] analysiert

Yang B et al., 2013 [25].

Lenalidomide

1. Fragestellung

To gain a better, more complete understanding of the efficacy and safety of lenalidomide, we performed a meta-analysis of randomized controlled trials in which patients with MM received lenalidomide as initial or

treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	maintenance therapy.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten, mit MM</p> <p>Intervention: Lenalidomid (hier nur Darstellung von Lenalidomid als 2nd line)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, AE</p> <p>Recherche/Suchzeitraum bis Nov 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7, davon 2 (n=353) Studien mit Lenalidomid als 2nd-line</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: "risk of bias" method recommended by the Cochrane Collaboration:</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Lenalidomid vs Placebo als 2nd line (insg. 2 Studien: Dimopoulos 2007 und Weber 2007)</p> <p>Beide Studien: doppelblind, adequate ITT, unklar ob verdeckte Zuteilung, keine Angaben zu Studienabbruchern, Randomisierungsmethode unklar bei Dimopoulos 2007, computergestützte Randomisierung bei Weber 2007</p> <p>Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason war gleich in beiden Studien: L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4th cycle, only on day 1–4</p> <p><i>Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relapsed or refractory MM, at least one previous antimyeloma therapy • Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=176) • Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=175) • OS: HR=0.66 (95% CI 0.45-0.97) • Time to progression: Len+Dex=11.3 Monate vs. Placebo+Dex=4,7 Monate, p<0.0001 • Neutropenie: HR=12,93 (4,78-34,97) <p><i>Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21): 2133-2142.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who had received at least one previous therapy for MM • Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=177) • Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=176) • OS: HR=0,44 (95% CI 0,30-0,65) • PFS: HR=0.35 (95% CI 0,27-0,45) • Neutropenie: HR=9,02 (4,48-18,16) • Anämie: HR=2,14 (1,12-4,11) • Tiefe Venenthrombose: HR=3,46 (1,43-8,37) • Infektionen: HR=1,79 (1,10-2,92)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Lenalidomide is an effective treatment for MM; however, treatment-related adverse events must be considered and appropriate adjustments and/or prophylactic treatment should be initiated where possible.

5. *Hinweise zum Review*
 Die dargestellten Studien sind mit den relevanten Studien im SR von Qiao 2015 [22] identisch.

Lopuch S et al., 2015 [15].
 Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.

1. Fragestellung
 We performed a systematic review with meta-analysis to assess the balance between benefits and harms resulting from monotherapy and combined therapy in patients with relapsed or refractory MM treated with targeted agents approved in this indication by the FDA and/or the EMA.

2. Methodik
Population: patients with relapsed or refractory MM
Intervention: targeted agents alone (monotherapy)
Komperator: combinations of targeted agents with other types of agents (combined therapy)
Endpunkt: ORR, CR, PR, progressive disease (PD), PFS, event-free survival (EFS), time to progression (TTP), time to response (TTR) or OS, incidents of death (overall and caused by AEs), and discontinuation of the intervention from any cause, any AEs, any SAEs, grade 3/4 AEs, AEs leading to death or incidents of discontinuation the intervention due to AEs.
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2013
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=997), davon 1 relevant Studie in der 2. Therapielinie, 1 relevante Studie in der 3. Therapielinie
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

3. Ergebnisse
 Relevante eingeschlossene Vergleiche:

- pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone,
- bortezomib vs. bortezomib plus PLD

References	Type of study	Treatment regimen	Population	Trial endpoints	Median follow-up
NCT00833833 ³¹	RCT, open	Pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone 4 mg once per day on days 1–21 of each 28-day cycle, dexamethasone was given on days 1, 8, 15, and 2 of each 28-day cycle (20 mg dexamethasone for participants who were ≥75 years and 40 mg dexamethasone for participants who were ≤75 years)	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, N = 221	Primary: PFS; secondary: AEs, CR, PR, MR, SD, PD, DR, TTR, OS	70 weeks
Orlowski (2007) ³²	RCT, open	Bortezomib vs. bortezomib plus PLD 1.3 mg/m ² bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m ² PLD was given on day 4 of each 21-day cycle	Patients with multiple myeloma who progressed after a response to ≥ 1 line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N = 646	Primary: TTP; secondary: PFS, OS, CR, PR, AEs	7.2 months

AEs, adverse events; CR, complete response; DB, double blind; EFS, event-free survival; INF α , interferon alfa; DR, duration of response; MIU, million international units; MR, minimal response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RCT, randomised controlled trial; SD, stable disease; TTP, time to progression; TTR, time to response; VGPR, very good partial response.

Methodological quality of studies: moderate (Jadad:2)

Orlowski RZ et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25(25):3892-3901.

- Phase III: RCT, open
- Patients with MM who progressed after a response to ≥ 1 line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N= 646
- Bortezomib vs. bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD); 1.3 mg/m² bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m² PLD was given on day 4 of each 21-day cycle)
- Results: Bortezomib vs. bortezomib plus PDL
 - OS: HR=1,41, (95% CI 1.002–1.97) P=0.0476 zugunsten der Kombitherapie
 - PFS: significantly longer in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69 [1.32–2.16], P = 0.0003
 - TTP: significantly prolonged when compared to monotherapy group; HR=1,82 (95% CI 1,41-2,35) (P = 0.000004).
 - the risk of grade 3-4 AEs was significantly smaller (P < 0.05) in the monotherapy group than in combined therapy group (RR 0,81 [CI 0,73;0,89])
 - SAE: kein stat. sign. Unterschied

NCT00833833 (2013) MTD, safety, and efficacy of pomalidomide (CC-4047) alone or with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma:

- Phase III-Studie
- Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, N =221
- Results: pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone
 - combined therapy significantly prolonged PFS (HR 0,73 [95%CI 0,54; 0,99]), significantly more patients achieved PR, significantly less patients experienced PD.
 - No other significant differences were demonstrated (OS, TTR, and DR)
 - AE Grad 3-4: kein stat. sign. Unterschied
 - Risk of SAE was significantly smaller (P < 0.05) in the monotherapy group than in combined therapy group

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- bortezomib and PLD compared to bortezomib monotherapy seems to be the most effective in terms of significantly prolonged TTP, PFS, DR, and even OS
- In general, combined therapy is superior to monotherapy only in some end points and it is less tolerated in patients with relapsed/refractory MM.

5. Hinweise zum Review

The manuscript was self-financed by the authors.

<p>Kouroukis TC et al., 2014 [14].</p> <p>Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The systematic review addresses these questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with MM, what is the efficacy of bortezomib alone or in combination, as measured by survival, quality of life (QOL), disease control [for example, time to progression (TTP)], response duration, or response rate? • What is the toxicity associated with the use of bortezomib? • Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?
	<p>Methodik</p> <p>Population: adult patients with mm and evaluating bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p>Intervention: bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p>Komperator: any agent, any combination of agents, or placebo</p> <p>Endpunkt: efficacy as measured by survival, quality of life (qol), disease control [for example, time to progression (ttp)], response duration, or response rate</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs, 1 Network meta analysis, 6 Systematic Reviews; davon 2 Primärstudien relevant</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: For the evaluation of the quality of included rcts, discrete parameters such as reporting of the sample-size calculation for the study, the randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethics approval were considered.</p>
	<p>Ergebnisse</p> <p>7 RCTs beschäftigen sich mit refraktärem oder rezidiviertem MM, davon 2 RCT mit relevanten Interventionen:</p> <p><i>Bortezomib vs. bortezomib plus PLD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 open label RCT in patients with MM who progressed after response to <u>≥1 line of therapy or refractory to initial therapy</u>, N=646 ; (Orlowski RZ et al. J Clin Oncol 2007;25(25):3892-3901.) • Results: →siehe auch SR von Lopuch 2015 <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS: sign. improved in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69, P = 0.0003 ○ TTP: significantly prolonged in combination group (HR=1,82,P=0.000004). ○ OS: 65% vs. 76%, p = 0.03 zugunsten der Kombitherapie

- Response Rate: no difference
- AE gesamt kein stat. sign. Unterschied
- increased incidence of neutropenia, diarrhea, and nausea in a bortezomib+pld group than in a bortezomib-alone group (7% vs. 4%, $p = 0.034$, and 2% vs. <1%, $p = 0.0241$, respectively).

Bortezomib (n=333) vs. Hochdosis-Dexamethason (n=336)

- 1 RCT in patients with relapsed MM with 1-3 prior therapies (=APEX): Richardson PG et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498.
- > 60% der Studienpopulation mit mehr als 1 Vortherapie
- Results
 - Time to progression: HR=0.55; $P < 0.001$ zugunsten von Bortezomib
 - OS after one year: bortezomib had a higher rate of overall survival (80%) than those who received dexamethasone (66%, $P = 0.003$): HR=0.57; $P = 0.001$ zugunsten von Bortezomib
 - higher incidence of hematologic events and peripheral neuropathy
 - significantly higher incidence of diarrhea and nausea (7% vs. 2% and 2% vs. 0% respectively, $p < 0.01$), in patients who received bortezomib than in those who received dexamethasone

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- In relapsed and refractory mm, bortezomib monotherapy and combination therapy with pld are both effective approaches. However, compared with bortezomib alone, the combination with pld improves ttp, pfs, and os significantly
- In patients with relapsed or refractory mm, the combination of pld plus bortezomib is a more effective treatment option than is bortezomib alone.
- For individuals who cannot access or tolerate this therapy, treatment with bortezomib alone is recommended. Consideration should be given to the use of antiviral prophylaxis against herpes zoster (shingles), because that condition is now recognized to occur more frequently during bortezomib therapy

Leitlinien

<p>NICE, 2016 [16].</p> <p>Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35.</p> <p>Full guideline February 2016</p>	<p>Fragestellung: Diagnostik und Management von MM</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>The development of this guideline was based upon methods outlined in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012). A team of health professionals, lay representatives and technical experts known as the Guideline Committee (GC) with support from the NCC-C staff, undertook the development of this clinical guideline.</p> <p>Following basic steps were taken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline • forming the GC • developing clinical questions (PICO-format) • identifying the health economic priorities • developing the review protocols explaining how the review was to be carried out, developing a plan of how to review the evidence and limiting the introduction of bias • systematically searching for the evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ key words and terms were agreed within GC; use of search filters, no language restriction ○ Databases: The Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Amed • critically appraising the evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ title and abstract screening by one researcher, ○ extracting information in evidence tables: GRADE for interventional questions, ○ Quality elements of GRADE: limitations, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias • incorporating health economic evidence • distilling + synthesising the evidence; writing recommendations • agreeing the recommendations: For each clinical question the GC were presented with a summary of the clinical evidence, and, where appropriate, economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. The GC derived their guideline recommendations from this information. Recommendations are based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. • structuring and writing the guideline • consultation and validation <p>Suchzeitraum: re-run 6–8 weeks before the guideline was submitted to, literature published before 8th June 2015 considered</p> <p>LoE und GoR:</p> <p>For each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.</p> <p>GoR:</p>
---	---

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Ergebnisse:

11 Managing relapsed myeloma

11.1 first relapse

Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:

- the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 [18] based on APEX trial: *Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498.*

11.2 second autologous stem cell transplant

(keine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet)

11.3 Subsequent therapy

Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies

Evidence: see TA 171 Lenalidomid, NICE 2009 [19] *Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.*

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21):2133-2142.

Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating

	<p>relapsed and refractory multiple myeloma in <u>adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib</u>, and whose disease has progressed on the last therapy.</p> <p>Based on NICE TA 338</p> <p><i>Hinweis: TA338 nicht mehr aktuell, wurde ersetzt durch TA427</i></p>
<p>NCCN, 2017 [17].</p> <p>Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017</p>	<p>Guideline of National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche (Update-Recherche) der PubMed-Datenbank</p> <p>Suchzeitraum des Updates: bis 04/2016</p> <p>LoE & GoR:</p> <div data-bbox="480 781 1088 1111" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweise zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Darstellungen zur Literaturrecherche, GoR und Konsensusfindung</i></p> <p>Empfehlungen</p>

MYELOMA THERAPY^{1-4, 11}

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
<p>Preferred Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib/dexamethasone (category 1)⁶ • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib¹⁰/dexamethasone (category 1)⁶, • Carfilzomib¹⁰/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Daratumumab^{13,14} • Daratumumab¹⁴/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab¹⁴/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab¹⁵/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Ixazomib¹⁶/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Lenalidomide/dexamethasone¹⁷ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁸/dexamethasone¹⁷ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁸/bortezomib/dexamethasone • Pomalidomide¹⁸/carfilzomib¹⁰/dexamethasone 	<p>Other Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1)⁶ • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)¹⁹ • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)¹⁹ • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • High-dose cyclophosphamide • Ixazomib¹⁶/dexamethasone⁶ • Panobinostat²⁰/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Panobinostat²⁰/carfilzomib^{6,10} • Pomalidomide¹⁸/cyclophosphamide/dexamethasone

¹Selected, but not inclusive of all regimens.

²Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors.

³Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.

⁴Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.

⁶Triple regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.

¹¹Consideration for appropriate regimen is based on the context of clinical relapse.

¹²Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

¹³Clinical trials with these regimens primarily included patients who were lenalidomide-naïve or with lenalidomide-sensitive multiple myeloma.

¹⁴Indicated for the treatment of patients who have received at least three prior therapies, including a

proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double refractory to a PI and immunomodulatory agent.

¹⁴May interfere with serological testing and cause false-positive indirect Coombs test.

¹⁵Indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received one to three prior therapies.

¹⁶Indicated for the treatment of patients who have received at least one prior therapy.

¹⁷Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for steroid-intolerant individuals.

¹⁸Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor and who have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.

¹⁹Generally reserved for the treatment of aggressive multiple myeloma.

²⁰Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior regimens, including bortezomib and an immunomodulatory agent.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Kouroukis CT et al., 2013 [13].

Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma

Siehe auch **Kouroukis CT et al., 2014 [12].**

Fragestellung

The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of **bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma**, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia.

Fragen:

- I. In patients with **multiple myeloma (MM)**, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia (WM), what is the **efficacy of bortezomib alone or in combination** as measured by survival, quality of life, disease control (e.g., time-to-progression (TTP)), response duration, or response rate?
- II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib?

Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?

Methodik:

Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche

Suchzeitraum: Update-Recherche (2004 through August 2012)

LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien

Qualität der Studien: quality of included RCTs, following parameters were considered:

- reporting of the sample-size calculation for the study,
- randomization method,
- allocation concealment,
- blinding,
- intention-to-treat (ITT) analysis, final analysis,
- early termination,
- losses to follow-up, and
- ethical approval.

Tabellen zur Qualitätsbewertung in der Langversion der LL einsehbar.

Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Angaben/Kriterien zum GoR und Konsensusfindung.

Ergebnisse

Efficacy of bortezomib

Relapsed or refractory patients:

The combination of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is a recommended treatment option for patients with MM that has relapsed or is refractory to previous treatment who are candidates for further chemotherapy; who have no clinically significant cardiac disease; who have received less than 240 mg/m², or the equivalent cumulative dose of doxorubicin; who have a left ventricular ejection fraction in the normal range; and who would be expected to tolerate the myelosuppression of combination therapy.

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m² given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 of an every-21-days cycle. PLD 30 mg/m² is administered as a one-hour infusion on day 4 of each cycle. Treatment should be continued for eight cycles unless disease progression or unacceptable treatment-related toxicity occurs. Patients who are still responding and who are tolerating therapy well may continue until the criteria of progressive myeloma are met, i.e., at least a 25% increase in the serum monoclonal protein level (which must be an absolute minimum increase of 5 g/L). The treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of complete remission (CR) (as determined by negative electrophoresis and immunofixation).

Key Evidence

One RCT compared bortezomib plus PLD (n=324) to bortezomib alone (n=322) in patients with relapsed or refractory MM (23) and reported that overall survival at 15 months was superior for the combination compared to bortezomib monotherapy (76% vs. 65%; p=0.03). The median time-to-progression was also significantly higher in the PLD plus bortezomib arm (9.3 months vs. 6.5 months, respectively; HR, 1.82; 95% confidence interval [CI], 1.41 to 2.35; p=0.000004). The Hematology Disease Site Group (DSG) opinion is that the treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of CR

Ref. 23: Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25:3892e3901.

Relapsed or refractory Patients not suitable for Bortezomib + PLD:

For patients with MM refractory or relapsed to previous treatment, who are candidates for further chemotherapy but are not candidates for the combination of bortezomib and PLD, bortezomib monotherapy is recommended as a preferred treatment option.

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m², given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 for eight three-week cycles, and then on days

1, 8, 15, and 22 for three five-week maintenance cycles.

Key Evidence

One RCT compared bortezomib monotherapy (n=333) to dexamethasone (n=336) in patients with relapsed or refractory MM (21, 22) and reported that the median overall survival was significantly higher for patients who received bortezomib (29.8 months vs. 23.7 months; HR, 0.77; p=0.027). The median time-to-progression was also significantly higher in the bortezomib arm (HR, 0.55; p<0.001). Of note, grade 3 adverse events were more common in the bortezomib arm (61% vs. 44%; p<0.01).

Ref. 21 und 22:

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487e2498.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557e3560.

Toxicity:

Key evidence:

Multiple myeloma: In all patients, bortezomib drug combinations were associated with an increased incidence of peripheral neuropathy and hematologic events, as well as nausea and diarrhea, in contrast to non-bortezomib-containing regimens (8, 15, 16, 21, 23). The subcutaneous route has been shown to be as effective as the intravenous route [30]. The HDSG opinion is that blood count, blood chemistries and creatinine levels should be monitored on days 1 and 8 of each cycle.

References:

[8] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906e917.

[15] Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621e4629.

[16] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075e2085.

[21] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487e2498.

[23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892e3901.

Patient subgroups that are more or less likely to benefit from the use of bortezomib.

Treatment with bortezomib combinations (i.e. bortezomib with melphalan and prednisone for newly diagnosed patients or either

	<p><u>bortezomib and dexamethasone or bortezomib and PLD for those with relapsed or refractory disease) is recommended for all patient subgroups</u> (i.e. patients who are older, patients with impaired renal function, patients with a high risk cytogenetic profile, patients exposed to multiple previous lines of therapy and ASCT and patients with an elevated level of b2-microglobulin).</p> <p><i>Key evidence:</i> <i>In refractory multiple myeloma patients, <u>bortezomib and dexamethasone has been shown to be superior to dexamethasone alone</u> in patients 65 years or older (response rate $P = 0.0004$; TTP $P = 0.002$) and patients with International Staging System stage II and III disease (response rate $P < 0.0004$; TTP $P = 0.0002$) and patients refractory to the most recent therapy or patients who have previously received greater than one previous line of therapy (response rate $P < 0.0001$ and TTP $P < 0.0001$ for both subgroups) [31], as well as in patients with renal impairment [32]. <u>Bortezomib plus PLD was also more efficacious than bortezomib alone in most subgroups analysed</u> [23,33]. <u>An advantage of bortezomib and PLD compared with bortezomib alone was observed in patients with cytogenetic abnormalities, except for deletion 13q</u> [23].</i></p> <p><i>References:</i> [23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:3892e3901. [31] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. <i>Br J Haematol</i> 2007;137:429e435. [32] San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. <i>Leukemia</i> 2008;22:842e849. [33] Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. <i>Cancer</i> 2008;112:1529e1537.</p> <p><i>Hinweise zur LL</i></p> <p>The working group members for this topic and the Chair of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this evidence-based series</p>
<p>Barosi G et al., 2012 [1]. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In this project, we produced drug-specific recommendations targeting the use of new agents for multiple myeloma (MM).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche innerhalb eines strukturierten Konsensusprozess (conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung eines Advisory Council (AC)

- Systematischer Literaturreview
- Grading the evidence (GRADE)
- Evidence tables, with short comments on all the predefined dimensions of quality (i.e., study design, quality, consistency, and directness); quantitative summaries of effect for each outcome
- The panel members received the material by mail, and they were asked to individually drafting recommendation by agreeing on benefit/risk ratio profile for each intervention.
- Using a modified Delphi process [8], the list of produced statements was circulated electronically to all participants through two iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion at the meeting, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.
- Final adjudication of the recommendation(s) was made through three face-to-face meetings
- The nominal group technique was used to solve any residual disagreement on the selected items.
- Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories — do it, probably do it, probably don't do it, don't do it — according to GRADE suggestions, and were provided in more detailed form with suggestions and comments derived from consensus of the panel.

Suchzeitraum: English-language publications edited after 2005 until 15.12.2011

Datenbanken: PubMed, the Cochrane Register of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ISI Web of Knowledge, EMBASE, Conference proceedings

LoE/GoR: GRADE

Ergebnisse

Is the use of new agents recommended in patients refractory to or relapsing after first line therapy?

Recommendation:

The Panel claimed that from the evidence so far obtained, both bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and lenalidomide dexamethasone combination should be recommended in patients with refractory or relapsing MM. The decision on what is the best treatment in refractory or relapsed patients according their previous therapy and time from end of therapy to progression cannot be taken on the basis of the available evidence. The Panel consensually recommended that patients who have a late relapse (relapsing after 12 months from the end of therapy) after a bortezomib-containing regimen should be re-challenged with bortezomib. Early relapsing or refractory to

	<p><u>bortezomib should receive lenalidomide with dexamethasone.</u></p> <p>Fazit: Use it, weak positive for bortezomib/ pegylated liposomal doxorubicin combination and lenalidomide/dex combination</p> <p><i>Evidence:</i> <u>Thalidomide single agent:</u> no RCT available</p> <p><u>Bortezomib single agent:</u> APEX-trial: The quality of evidence was judged weak for the low generalizability and weak directness of the results. The panel judged the benefit of single agent bortezomib overcome the risk (weak positive).</p> <p><i>References:</i> 52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2005) Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 352:2487–2498</p> 53. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al (2007) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. <i>Blood</i> 110:3557–3560 <p><u>Bortezomib–pegylated liposomal doxorubicin (PLD) combination therapy</u> Orlowsky et al. randomized MM patients with progressive disease after response to one or more lines of therapy or refractory to initial treatment to bortezomib and PLD or bortezomib monotherapy (DOXIL-MMY-3001): The panel judged the benefit of bortezomib/PLD combination therapy overcome the risks. The strength of the evidence was judged weak for poor generalizability of the results.</p> <p><i>Referenz:</i> 55. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al (2007) Randomized phase III study of pegylated liposomal Doxorubicin plus Bortezomib compared with Bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol</i> 28:3892–3901</p> <p><u>Lenalidomide–dexamethasone (len/dex) combination:</u> comparison with with high-dose dexamethasone in two RCTs of identical design but different locations. The quality of evidence was judged high.</p> <p><i>References:</i> 57. Weber D, Chen C, Niesvizky R et al (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. <i>N Engl J Med</i> 357:2133–2142</p> 58. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 357:2123–2132 59. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al (2009) Long-term followup on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leukemia</i> 23:2147–2152
<p>Chen C et al., 2012 [3].</p> <p>Lenalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of lenalidomide alone or in combination with other agents in patients with previously untreated or relapsed/refractory multiple myeloma.</p> <p>Fragen:</p>

Report Date: May 30, 2012

Siehe auch **Chen C et al., 2013 [2]**.

- a) Does lenalidomide (alone or in combination with other therapies) improve outcomes in patients with relapsed or refractory (relapsed/refractory) multiple myeloma compared with non-lenalidomide-containing treatments?
- b) Which multiple myeloma patients, both in the previously untreated and relapsed or refractory groups, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide?

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- syst. Literaturrecherche in medline, embase, and the Cochrane Library, meeting proceedings and relevant websites
- Suchzeitraum: Januar 2000 bis Feb.2012
- Study selection criteria defined
- Selection of studies; screened independently by the methodologist and by two clinician members of the Working Group
- Hematology dsg developed draft recommendations based both on consensus and on evidence from the systematic review
- Internal and External Review

LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen

Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

Sonstige methodische Hinweise:

Status der Leitlinie = „im Review“ → This document will be reviewed in 3 years time to determine if it is still relevant to current practice and to ensure that the recommendations are based on the best-available evidence.

Four guideline authors declared they had no conflicts. CC declared receiving trial support from Celgene, and MC declared being a site investigator on a lenalidomide clinical trial (MM-020) sponsored by Celgene. Among the members of the Hematology DSG, RM declared that he received research funding from Celgene; AS declared that he was a principal investigator (PI) in a lenalidomide trial funded by Celgene; DR declared he received funding and was a PI in trials sponsored by Celgene, BMS, Janssen, Johnson & Johnson, Otsuka, Novartis, and Merk; the other members of the Hematology DSG declared that they had no conflicts of interest.

The internal reviewer and the three RAP members declared that they had no conflicts of interest. Of the four targeted peer reviewers, one declared having received honoraria that exceeded CAD\$5,000 in one year to act as a consultant for Celgene, Roche, and Janssen Ortho and also declared being the PI in a phase 3 lenalidomide trial.

Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend

dargestellt. Es fehlen es fehlen Angaben/Kriterien zum LoE und Konsensusfindung.

Ergebnisse

Relapsed or refractory multiple myeloma.

Recommendations

Single-Agent Lenalidomide: Lenalidomide alone cannot be recommended for standard use in the relapsed or refractory setting.

Lenalidomide and Dexamethasone: The combination of lenalidomide and dexamethasone is recommended for myeloma patients who have received at least 1 prior line of therapy.

The recommended dosing is lenalidomide 25 mg daily on days 1–21, plus dexamethasone (either low-dose 40 mg daily on days 1,8,15, and 22, or high-dose 40 mg daily on days 1–4, 9–12, and 17–20) in a 28-day cycle.

Other Lenalidomide Combinations: No other combinations can be recommended.

Key Evidence:

Two seminal studies (1,2): ttp for lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone plus placebo.

Meta-analysis of those two studies: compared with a non-lenalidomide regimen, lenalidomide improved ttp [hazard ratio (hr): 0.35; 95% confidence interval (ci): 0.29 to 0.42; p < 0.00001], os (hr: 0.54; 95% ci: 0.36 to 0.80; p < 0.002), and overall response (hr: 0.50; 95% ci: 0.44 to 0.58; p < 0.00001).

low-dose weekly dexamethasone with lenalidomide appears less toxic [than high dose] when used in the first line (10). From a safety perspective, the Hematology dsg considers low-dose dexamethasone a reasonable option for the relapsed or refractory setting.

No rcts of lenalidomide in combination with other agents in this setting were identified.

References:

1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.

2. Dimopoulos et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.

10. Rajkumar et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus lowdose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.

Subgroups most likely to benefit from treatment with lenalidomide

Recommendation:

For patients with relapsed/refractory multiple myeloma, lenalidomide plus dexamethasone is a reasonable treatment option for the following patient subgroups:

- **Patients with at least one prior line of therapy:** Those patients who are less heavily treated (only one prior line of therapy vs. two or more) appear to benefit the most.
- Patients who have received prior thalidomide or autologous stem cell transplantation (ASCT).
- **Younger or older patients:** Advanced age should not be an absolute contraindication for the use of lenalidomide, as long as any adverse events are carefully monitored.
- **Patients with mild-to-moderate renal failure (creatinine clearance ≥ 30 mL/min and ≤ 60 mL/min):** For patients with severe renal failure (creatinine clearance < 30 mL/min), the Hematology DSG cautions against the use of lenalidomide until additional evidence for its use in this subgroup becomes available.
- Patients with IgA subtype, pre-existing peripheral neuropathy, and different levels of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

Key Evidence:

The subgroup analyses of data are derived primarily from the Rajkumar study¹⁰ in the first-line setting and from pooled data from the Weber and Dimopoulos studies^{1,2,10,18,34,35,39} in the relapsed or refractory setting. These data have been integrated with the clinical expertise of the Hematology dsg to provide support for the recommendations. Evidence to recommend lenalidomide in specific subgroups of previously untreated patients is limited. All subgroup analyses upon which the recommendations are based are retrospective post hoc analyses. In isolation, they represent a weak evidence base and therefore have been integrated with the expert opinion and clinical experience of the Hematology dsg.

References:

1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
2. Dimopoulos M et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
10. Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
18. Dimopoulos M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010;116:3807–14.
34. Lonial S et al. Effect of len/ dex in mm in different age groups [abstract]. *Hematologica* 2007;92(suppl 2);171.
35. Chanan-Khan A et al. Lenalidomide (l) in combination with dexamethasone (d)

improves survival and time to progression in elderly patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (mm) [abstract 3553]. Blood 2006;108:1014

39. Stadtmauer EA et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 2009;82:426–32.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2017 [21].</p> <p>Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib</p> <p>Technology appraisal guidance 427</p>	<p>1.1 Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse ; that is, <u>after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib</u>, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>1.2 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with pomalidomide was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p><i>Committee discussion</i></p> <p>Treatment pathway</p> <p>4.3 The committee considered the likely position of pomalidomide with dexamethasone in the treatment pathway for relapsed and refractory multiple myeloma, noting that its marketing authorisation specified that it should only be used after at least 2 previous treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib. The committee was aware that NICE currently recommends lenalidomide as third-line treatment, and it asked the experts if this reflects clinical practice. The clinical experts confirmed that for most patients, lenalidomide is offered at third line, after thalidomide then bortezomib (they clarified that a small proportion of people had received lenalidomide at second line through the Cancer Drugs Fund). The experts agreed that the evidence for pomalidomide with dexamethasone in this indication was largely for patients whose disease was heavily pre-treated, which was consistent with using it after 3 or more previous therapies. The committee concluded that the appropriate positioning of pomalidomide, in line with clinical practice and the evidence base was after third or subsequent relapse (that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib) and that this positioning would be the focus of its considerations. [...]</p> <p><u>Summary of appraisal committee's key conclusions</u></p> <p>Evidence for clinical effectiveness:</p> <p>The company presented evidence from MM-003, a phase III, open-label trial that compared pomalidomide plus low-dose dexamethasone with high-dose dexamethasone alone. The committee agreed that high-dose dexamethasone was a reasonable proxy for the clinical effectiveness of conventional chemotherapy.</p> <p>Because there was no direct evidence other than for conventional chemotherapy, the company selected individual treatment arms from available studies and ran separate analyses comparing pomalidomide and low-dose dexamethasone with each of the comparators.</p> <p>Estimate of the size of the clinical effectiveness:</p> <p>Pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with high-dose dexamethasone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival gain of 1.8 months in favour of pomalidomide. • Overall survival gain between 4.6 months and 7.0 months in favour of pomalidomide. <p>Pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with bendamustine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival benefit of 4.2 months compared with 3.3 months in favour of pomalidomide. • Overall survival gain of 16.5-month compared with 8.1 months in favour of pomalidomide. <p>Pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with panobinostat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival benefit of 4.1 months compared with 5.3 months for panobinostat. • Overall survival benefit of 12.4 months compared with 17.5 months for panobinostat. <p>Evidence for cost effectiveness: [...]</p> <p>Key conclusion:</p> <p>[...] The committee acknowledged that the indirect comparisons were associated with considerable uncertainty but recognised that the company had presented the best evidence available.</p> <p>The most plausible ICERs for pomalidomide with low-dose dexamethasone compared with conventional chemotherapy and bendamustine with thalidomide and dexamethasone were below £50,000 per QALY gained, and the committee concluded that pomalidomide meets the end-of-life criteria compared with bendamustine and conventional chemotherapy.</p> <p>The end-of-life criterion for an additional 3 months survival gain was not met for the comparison with panobinostat with bortezomib and dexamethasone and the ICERs reflected 'savings perQALY lost'; that is, pomalidomide was less effective but less costly. The committee noted its conclusion in section 4.15 that the savings per QALY lost for pomalidomide compared with panobinostat were high enough for it to be considered a cost-effective use of NHS resources without applying the end-of-life criteria.</p>
<p>NICE, 2016 [20].</p>	<p>1.1 Panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone is</p>

<p>Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. NICE technology appraisal guidance 380.</p>	<p>recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating multiple myeloma, that is, for 'adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have received at least 2 prior regimens including bortezomib and an immunomodulatory agent' when the company provides panobinostat with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p><i>Committee discussion</i> Key conclusion [...] The Committee accepted that the results from the PANORAMA-1 trial used in the post hoc subgroup analysis demonstrated that panobinostat plus bortezomib and dexamethasone was clinically more effective than bortezomib plus dexamethasone based on the interim and final overall survival data. The Committee considered the company's matching adjusted indirect comparison of panobinostat plus bortezomib and dexamethasone with lenalidomide plus dexamethasone. The Committee noted the limitations of the company's comparison but accepted that the hazard ratio results suggested that panobinostat plus bortezomib and dexamethasone had a similar level of clinical effectiveness to lenalidomide plus dexamethasone. Considering all of the new cost-effectiveness evidence available for this comparison, which included the updated patient access scheme, the Committee agreed that the ICER was likely to be no higher than £25,000 per QALY gained and therefore within the range that would normally be considered a cost-effective use of NHS resources (£20,000 to £30,000 per QALY gained).</p>
<p>NICE, 2007 [18].</p> <p>Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 129</p>	<p>Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) and • the manufacturer rebates the full cost of bortezomib for people who, after a maximum of four cycles of treatment, have less than a partial response (as defined above). <p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission approached the decision problem by comparing the clinical effectiveness of <u>bortezomib with that of high-dose dexamethasone (HDD), based on the results of the APEX</u> (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) randomised controlled trial (RCT). The population considered was people with multiple myeloma at first or subsequent relapse; however, the manufacturer's submission placed emphasis on patients at first relapse.</p> <p>In an interim analysis of the APEX trial (median follow-up of 8.3 months), it was found that people receiving bortezomib had a statistically significantly longer median time to disease progression compared with people receiving HDD (6.2 months compared with 3.5 months, hazard ratio 0.55, 95% confidence interval 0.44 to 0.69; $p < 0.001$). They also had a significantly improved overall survival (hazard ratio 0.57, 95% confidence interval 0.40 to 0.81; $p = 0.001$) and a significantly higher overall (complete or partial) response rate (38% compared with 18%; $p < 0.001$). Updated analyses were performed at 15.8 months and 22 months of follow-up. At 22 months follow-up, the median overall length of survival in the intention to treat population was 29.8 months in the bortezomib arm compared with 23.7 months in the HDD arm.</p> <p>Consideration of the evidence</p> <p>The Committee understood that bortezomib has a novel mechanism of action and that the APEX trial has established bortezomib as an evidence based treatment for relapsed multiple myeloma. It concluded that <u>bortezomib is considered a clinically important treatment</u> for patients with multiple myeloma at both first and subsequent relapse.</p> <p>Clinical effectiveness</p> <p>The Committee discussed the methods and results of the APEX study and considered the issues raised about the study in the ERG report. Taking all issues into account, the Committee concluded that the APEX study constitutes <u>clear evidence that bortezomib monotherapy is more</u></p>

	<p><u>clinically effective than HDD monotherapy</u> for the treatment of relapsed multiple myeloma.</p>
<p>NICE, 2009 [19].</p> <p>Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 171</p>	<p>Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies, with the following condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The drug cost of lenalidomide (excluding any related costs) for people who remain on treatment for more than 26 cycles (each of 28 days; normally a period of 2 years) will be met by the manufacturer. <p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer produced an analysis of the clinical and cost effectiveness of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who had received at least one prior therapy. This included people at first and subsequent relapse and people who had progressive disease after two or more cycles of antimyeloma treatment.</p> <p>Two randomised controlled trials (RCTs), of identical design but differing in their locations (MM-009 and MM-010), compared treatment with lenalidomide plus dexamethasone (len/dex) with dexamethasone alone for patients with multiple myeloma who had received at least one prior therapy. The trials enrolled 353 and 351 patients, respectively (n = 704).</p> <p><u>For the pooled trials, the subgroup of patients who had received one prior therapy had a median survival of 169.1 weeks in the len/dex arm compared with 145.4 weeks in the dexamethasone arm.</u></p> <p><u>Indirect comparison: Bortezomib vs. Lenalidomid and Dexamethason:</u> An indirect comparison was undertaken to compare len/dex with bortezomib monotherapy because there were no head-to-head trials. The results of the trials for len/dex were compared with the results of the Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) RCT. The APEX study compared bortezomib with high-dose dexamethasone. For median TTP, len/dex had a 34-week advantage over bortezomib for people who had received one prior therapy only, and there were no statistically significant differences for the secondary outcomes of complete response, partial response and progressive disease. However, this analysis is limited by the small number of data points. In addition, the common comparator (high-dose dexamethasone) was an active treatment and was not used in the same dose across the trials, and the definition of response differed between the trials.</p> <p>Consideration of the evidence:</p> <p>The Committee heard from clinical specialists and patient experts that <u>lenalidomide is an important advance in the treatment of multiple myeloma</u> and could be considered as an alternative to bortezomib (currently recommended as a treatment option in NICE technology appraisal guidance 129) at first relapse. The Committee noted the importance that patients, their carers and physicians placed on having effective options to treat multiple myeloma at presentation and at subsequent relapses. However, it understood that <u>the optimal sequence of agents to use is as yet unclear and depends on several factors</u>, including a person's treatment history, comorbidities and disease characteristics.</p> <p>The Committee concluded that the <u>len/dex combination improved outcomes in people with relapsed multiple myeloma</u> when compared with dexamethasone. This <u>included people who had received either one or two or more prior therapies</u>, and when prior therapies included the use of thalidomide.</p> <p>The Committee next discussed the relative effectiveness of len/dex compared with bortezomib. It noted that the evidence for the effectiveness of len/dex compared with bortezomib monotherapy was derived from an indirect comparison via the common comparator of high-dose dexamethasone. It considered that there was uncertainty in the results of the indirect comparison because of heterogeneity between the studies, such as differences in the regimen of dexamethasone and the definition of response. The Committee noted that there was additional uncertainty in interpreting the context of current practice, <u>as it understood that bortezomib is usually used in combination with dexamethasone in clinical practice.</u></p> <p>The Committee discussed the adverse effects associated with lenalidomide. It noted that from the patients' viewpoint <u>lenalidomide is associated with a more favourable adverse effect profile than most other regimens</u> and agents used in the management of relapsed multiple myeloma. It heard from clinical specialists and patient experts that <u>lenalidomide might be particularly useful for people with pre-existing peripheral neuropathy</u>, in whom the use of bortezomib at first relapse is restricted. However, the Committee noted that <u>lenalidomide is associated with a statistically</u></p>

significant increased risk of venous thrombosis and embolism. It heard from clinical specialists that this risk is usually managed with prophylaxis in the form of low-dose aspirin in people with multiple myeloma. However, in people with a history of venous thromboembolism or other relevant risk factors, the use of warfarin or low-molecular-weight heparin would be considered. The Committee heard that with such prophylaxis the risk would return to baseline levels.

Hinweis Die Empfehlung von Lenalidomid + Dexamethason nach zwei vorangegangenen Therapien fußt teils auf ökonomischen Aspekten. Hier ist vorrangig die Evidenz für die Anwendung von Lenalidomid + Dexamethason nach einer vorangegangenen Therapie dargestellt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
2	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ti,ab,kw
3	myeloma or myelomas:ti,ab,kw
4	#2 next #3
5	"Kahler Disease*" or Myelomatosis or Myelomatoses:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]
3	(myeloma[Title/Abstract] OR myelomas[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	("Kahler Disease"[Title/Abstract] OR Myelomatosis[Title/Abstract] OR Myelomatoses[Title/Abstract]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
8	((#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract] OR Plasma Cell[Title/Abstract])
3	(myeloma[Title/Abstract]) OR myelomas[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease"[Title/Abstract]) OR Myelomatosis[Title/Abstract]) OR Myelomatoses[Title/Abstract])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
8	((#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur:

1. **Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al.** SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2012;91(6):875-888.
2. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20(2):e136-149.
3. **Chen C, Baldassarre FG, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in Multiple Myeloma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-based Care, Evidence-Based Series; Band 6-5 Version 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Ixazomib vom 6. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/275/>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 02. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2606/>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Daratumumab vom 1. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2772/>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Elotuzumab vom 01. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2774/>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. März 2016 [online]. Berlin

(GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/193/>.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – (neues Anwendungsgebiet - Kombination mit Dexamethason allein) vom 19. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/257/>.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 15. Juni 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2973/>.
12. **Kouroukis CT, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26(2):110-119.
13. **Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K.** Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 6-18 Version 2 in review). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34323>.
14. **Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. Curr Oncol 2014;21(4):e573-603.
15. **Lopuch S, Kawalec P, Wisniewska N.** Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Hematology 2015;20(1):1-10.
16. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
17. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma; last update 12.2012 [online]. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 129). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta129/resources/bortezomib-monotherapy-for-relapsed-multiple-myeloma-82598141743045>.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy; last update 04/2014 [online]. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 171). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta171/resources/lenalidomide-for-the-treatment-of->

[multiple-myeloma-in-people-who-have-received-at-least-one-prior-therapy-82598430636997](https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/resources/panobinostat-for-treating-multiple-myeloma-in-people-who-have-received-at-least-one-prior-therapy-82598430636997).

20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 380). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/resources/panobinostat-for-treating-multiple-myeloma-after-at-least-2-previous-treatments-82602842988229>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 427). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>.
22. **Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY.** Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(9):1215-1222.
23. **Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y.** Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:249-255.
24. **Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA.** Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;67:21-37.
25. **Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC.** Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354.

